

ERFOLGE IN DER BEHANDLUNG
VON PROLACTINPRODUZIERENDEN TUMOREN

Claudia Brendel

1970

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROFESSOR Dr. E. BUCHBORN

ERFOLGE IN DER BEHANDLUNG
VON PROLACTINPRODUZIERENDEN TUMOREN

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von

Claudia Brendel
aus München

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Univ.München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med.K.v.Werder

Mitberichterstatter: Professor Dr.med.E.Buchborn

Dekan: Professor Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.78



MEINEN ELTERN

Herrn Priv. Doz. Dr. med. K. von Werder
danke ich sehr herzlich für die freund-
liche Überlassung des Themas und für
seine unermüdliche Hilfe.

Mein Dank gilt auch Fräulein F. Haag
und Herrn L. Bestler für die Erstellung
der Abbildungen, ebenso für das Schrei-
ben des Manuskripts und der Tabellen
Frau E. Vomhof und Frau M. Preisendanz.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
E	Einheit
FSH ⁺	Follikelstimulierendes Hormon
GH ⁺	"growth hormone" = Wachstumshormon
GRH	"growth hormone releasing hormone"
GRIH	"growth hormone release inhibiting hormone"
HHL	Hypophysenhinterlappen
HVL	Hypophysenvorderlappen
L-Dopa	L-Dihydroxyphenylalanin
LH ⁺	Luteinisierungshormon
OGTT	Oraler Glucose-Toleranztest
IHT	Insulin-Hypoglykämietest
NNR	Nebennierenrinde
PRL ⁺	Prolactin
BC	Bromocriptin
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TSH	Thyreotropin
TRH	"TSH releasing hormone"
RIA	Radioimmuno-assay

+ : Ein h vor diesen Symbolen
bedeutet "human"

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1.</u>	<u>EINLEITUNG</u>	Seite 1
1.1.	Humanes Prolactin (hPRL)	2
1.1.1.	Struktur von hPRL	2
1.1.2.	Bestimmung des hPRL	2
a)	Bioassay	
b)	Radio-Immunoassay	
1.1.3.	Wirkung von hPRL	3
1.1.4.	Regulation der hPRL-Sekretion	4
1.1.5.	hPRL im Serum	7
1.2.	Krankheitsbild der Hyperprolactinämie	7
1.2.1.	Symptome durch Hormonwirkung des hPRL	8
1.2.2.	Symptome durch lokale Druckwirkung des hPRL-produzierenden Hypophysen- hormons	10
1.2.3.	Ursachen der Hyperprolactinämie	11
1.2.4.	Therapie der Hyperprolactinämie	14
<u>2.</u>	<u>PATIENTEN UND METHODIK DER UNTERSUCHUNG</u>	17
2.1.	Patienten	17
2.1.1.	Alter der Patienten	17
2.1.2.	Behandlung der Patienten	17
2.2.	Beurteilung der Klinik	18
2.3.	Endokrinologische Befunde und Funktionsteste	19
2.3.1.	hPRL-Sekretion	19
2.3.2.	LRH-Test	21
2.3.3.	Periphere Schilddrüsenhormone und TRH-Test	21
2.3.4.	ACTH-Test	22

	Seite
2.3.5. OGTT	22
2.3.6. Insulinhypoglykämietest	23
2.3.7. Arginin-Belastung	23
2.3.8. L-Dopa-Test	24
2.3.9. HHL-Funktion	24
 3. <u>ERGEBNISSE</u>	 25
3.1. Klinische Befunde der hyperprolactinämischen Patientinnen vor Therapie	25
3.1.1. Alter der Patientinnen	25
3.1.2. Krankheitsdauer	25
3.1.3. Kinderwunsch	26
3.1.4. Tumorzeichen im Sellabereich	26
3.2. Endokrinologische Befunde der hyperprolactinämischen Patientinnen vor Therapie	31
3.2.1. hPRL-Basalspiegel	31
3.2.2. LRH-Test	31
3.2.3. Periphere Schilddrüsenhormone und TRH-Test	32
3.2.4. ACTH-Test	33
3.2.5. OGTT	34
3.2.6. Insulinhypoglykämietest	34
3.2.7. Argininbelastung	36
3.2.8. L-Dopa-Test	35
3.2.9. HHL-Funktion	36
3.3. Klinische und endokrinologische Befunde nach Erst- bzw. Rezidivbehandlung	41
3.3.1. Zusammenfassung der klinischen und endokrinologischen Befunde nach Erst- bzw. Rezidivbehandlung	48
3.4. Behandlungsergebnisse bei hyperprolactinämischen Patientinnen	58

	Seite
3.4.1. Klinische Ergebnisse	58
3.4.2. Endokrinologische Ergebnisse	62
3.5. Abfall der Prolactin-Spiegel	73
3.6. Kasuistik	85
 4. _____ DISKUSSION	 89
 5. _____ ZUSAMMENFASSUNG	 105
 6. _____ LITERATUR	 107

ERFOLGE IN DER BEHANDLUNG VON PROLACTIN-
PRODUZIERENDEN TUMOREN BEI 50 PATIENTINNEN

1. EINLEITUNG

Das Krankheitsbild der Hyperprolactinämie wurde erst 1970 entdeckt (70). Seine Ursache liegt in einer pathologisch gesteigerten Prolactinsekretion, welche in den meisten Fällen von einem Prolactin-produzierenden Hypophysenadenom (Prolaktinom) oder -Mikroadenom ausgeht (64). Das Krankheitsbild wird sowohl bei Frauen als auch bei Männern beobachtet.

In der folgenden Arbeit wird ausschließlich über die klinischen und endokrinologischen Daten von 50 hyperprolactinämischen Patientinnen berichtet. Es wurde dabei untersucht, welche therapeutischen Maßnahmen zu den besten Ergebnissen führen.

Die Therapiearten der Hyperprolactinämie sind:

- a) selektive oder totale Hypophysektomie auf transfrontalem (37,44) bzw. transsphenoidalem (22) Wege mit oder ohne Cryotherapie (14,33).
- b) Strahlenbehandlung mit konventioneller Röntgenbestrahlung (48) oder Implantation von radioaktiven Isotopen (27).
- c) medikamentöse Therapie mit alpha-brom-Ergocriptin (2, 3, 10, 46, 64, 68).

1.1. Humanes Prolactin (hPRL)

1.1.1. Struktur des hPRL

Prolactin ist ein einkettiges Peptidhormon des HVL (36). Das humane PRL ist dem ovinen immunologisch ähnlich, dessen Struktur LI (36) aufgeklärt hat. Schafsprolactin wurde bereits in den 30er Jahren rein erhalten und kann heute in relativ großen Mengen gewonnen werden. Es hat 198 Aminosäuren und ein Molekulargewicht von 23000 (isoelektrischer Punkt bei pH 5,7).

Humanes PRL hat ein MG von 22000 und ca. 190 AS mit 3 Disulfidbrücken (40). Die Aminosäuresequenz ist noch nicht völlig geklärt. Die Struktur des hPRL ist der des humanen Wachstumshormons und der des humanen Placenta-Lactogens ähnlich (36). Immunologische Kreuzreaktionen zwischen hGH und hPRL bestehen nicht (63), sind jedoch zwischen dem ovinen und dem humanen Prolactin möglich. (23). hGH und hPRL weisen außerdem auch eine laktotrophe Aktivität wie das hPRL auf.

1.1.2. Bestimmung des hPRL

a) Bioassay

Taubenkropfsacktest: Bei der Taube wird das sekretorische Epithel des Kropfsackes durch hPRL stimuliert. Dieser Test wird heute jedoch nur noch zur Eichung von PRL-Präparationen angewandt (16, 64).

Brustdrüsenkultur schwangerer Mäuse und Kaninchen: Dabei handelt es sich um einen in-vitro Bioassay größerer Empfindlichkeit, mit dem man sowohl morphologisch (28) als auch radiochemisch Endpunktbestimmungen macht: Messung

der Inkorporation von radioaktivem Phosphor in Kasein (58) oder der PRL-abhängigen Stimulation der N-acetyl-lactosamin-Synthetase-Aktivität (58). Da außer hPRL auch hGH zu einer Brustdrüsenstimulation führt, muß man die biologische Aktivität von hGH durch ein Anti-hGH-Serum neutralisieren, um Fehlerquellen auszuschalten (70).

b) Radioimmuno-Assay

Der erste heterologe RIA wurde vor 7 Jahren entwickelt. Die Aufklärung der Struktur des hPRL war deshalb so schwierig, weil der Gehalt der menschlichen Hypophyse an PRL nur 150 - 300 Mikrogramm beträgt, und dadurch das Hormon als Antigen zur Gewinnung geeigneter hPRL-Antisera nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung stand (35).

Zunächst mußte man daher heterologe RIA's entwickeln (Kreuzreaktionen von hPRL mit Schafs- und Affenprolactin (52)). Von SINHA (52) et al. und HWANG (25) et al. konnten schließlich homologe RIA's hergestellt werden.

1.1.3. Wirkung von hPRL

An dem Vorhandensein eines eigenen laktotrophen Hormons wurde lange gezweifelt. Man schrieb die Wirkung des PRL teils dem hGH, teils dem hPL zu, da diese Hormone eine laktotrophe Aktivität haben.

Es konnte aber experimentell erwiesen werden, daß eine Laktation auch in Abwesenheit von hGH erfolgt (63).

Prolactin stimuliert bei Säugetieren die Brustdrüse und trägt zur Aufrechterhaltung des Corpus luteum bei (65). Beim Menschen stimuliert es die Galaktopoese (Laktation) und die Laktogenese (Einsetzen der Laktation). Wahrscheinlich fördert PRL auch die Mammogenese (Ausbildung des alveolären Apparates). Möglicherweise hat es auch einen luteotropen und anti-diuretischen Effekt (64).

1.1.4. Regulation der PRL-Sekretion

Prolactin wird von Hypophysen-Vorderlappen sezerniert - neben den glandotropen Hormonen ACTH, TSH und den Gonadotropinen. Es wirkt wie hGH und MSH direkt in der Peripherie (70).

Der HVL ist mit dem Hypothalamus durch den Hypophysenstiel verbunden (50), durch welchen das hypophysäre Pfortadersystem verläuft. In diesen Gefäßen, die von cranial nach caudal fließen, erreichen stimulierende und inhibitorische Hormone ihr Erfolgsorgan, den HVL (45) bzw. den HHL.

Die Sekretion der hemmenden bzw. stimulierenden Faktoren wird durch einen negativen feed-back-Mechanismus reguliert. Es sind dies kurzkettenige Peptide, die im basalen Hypothalamus gebildet werden (21, 45, 63). Bekannt sind TRH, LH-FSH-RH und das GrIH. CRF und GRF sind in ihrer Struktur noch nicht geklärt.

Die Prolactinsekretion wird sowohl von inhibitorischen als auch von stimulierenden Faktoren gesteuert.

Höchstwahrscheinlich gibt es auch einen PRF (62), dessen Wirkung aber der des PIF untergeordnet ist (6, 45). Eine solche PRF-Wirkung hat auch TRH, das neben der TSH-Sekretion auch die des PRL stimulieren kann (38, 54, 63). Ob allerdings TRH auch der physiologische PRF ist, ist offen.

In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, daß bei schweren primären Hypothyreosen, die charakteristischerweise einen erhöhten TSH-Spiegel aufweisen, häufig eine Hyperprolactinämie und eine Galaktorrhoe beobachtet wird (70).

STIMULATION DER PROLACTIN-SEKRETION

Saugreiz, Stillen	Psychophyrmaka (z.B. Phenothiazine, Butyrophenone wie Chlo- promazin, Sulpirid)
Taktiler Reiz an der Mamille	Antihypertensiva (z.B. alpha-methyl-Dopa, Reserpin)
Östrogene	Arginin i.v.
Stress	Metoclopramid (Paspertin)
Hypoglykämie (IHT)	
TRH	

HEMMUNG DER PROLACTIN-SEKRETION

L-Dopa	Glukocorticoide
Bromocriptin (2-Brom-alpha-Ergocriptin)	Schilddrüsenhormone
	H ₂ O-Belastung
(3, 11, 46, 47, 56, 64)	

1.1.5. hPRL im Serum

Der normale PRL-Spiegel liegt bei 10 ng/ml bzw. 200 μ E/ml. Bei Frauen liegt der Wert im Durchschnitt etwas höher als bei Männern (19, 63, 64).

Frauen: bis 600 μ E/ml Männer: bis 500 μ E/ml

In der Gravidität kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des Prolactins (1. Trimester: ca. 30 ng/ml; bis zur Geburt auf 200 ng/ml bzw. 4000 μ E/ml. (70)).

Post Partum tritt innerhalb von 3 - 4 Wochen wieder eine Normalisierung ein (17).

1.2. Krankheitsbild der Hyperprolactinämie

Ein erniedrigter hPRL-Spiegel zeigt sich klinisch in einer Stillunfähigkeit. Zu einem Ausfall der PRL-Sekretion kann es durch Hypophysentumoren, -nekrosen, -entzündungen, -granulome oder nach Hypophysenoperationen und/oder -bestrahlungen kommen. Die Ursache liegt dabei in einer mechanischen Kompression oder einer Entfernung der prolactinproduzierenden Zellen (63).

Das Krankheitsbild der Hyperprolactinämie hat schwerwiegende Veränderungen im Hormonhaushalt des Menschen zur Folge. Diese werden einerseits durch die Hormonwirkung des Prolactins selbst, andererseits durch die Druckwirkung eines PRL-produzierenden Tumorgewebes auf das benachbarte HVL-Gebiet verursacht.

Früher waren mehrere Krankheitsbezeichnungen für die Hyperprolactinämie gebräuchlich:

1. ARGONZ-del-CASTILLO-Syndrom: Spontanes Galaktorrhoe-Amenorrh-Syndrom (1)
2. CHIARI-FROMMEL-Syndrom: Postpartal persistierende Laktation und Amenorrhoe (57)
3. FORBES-ALBRIGHT-Syndrom: Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom mit radiologisch nachweisbarem Hypophysentumor (15).

Diese Bezeichnungen werden heute zu einem einheitlichen Krankheitsbild zusammengefaßt.

1.2.1. Symptome durch Hormonwirkung des hPRL

Die gesteigerte PRL-Sekretion bewirkt bei Frauen typischerweise eine Hemmung von Ovulation und Menstruation bzw. Regelanomalien (3, 47, 64), sowie in vielen Fällen eine Galaktorrhoe (3, 67).

15 % der Amenorrhöen haben als Ursache eine Hyperprolactinämie; davon haben 15 - 20 % wiederum einen hPRL-produzierenden Tumor (Hypophysenadenom oder -mikroadenom (3)).

Die Galaktorrhoe ist in der Mehrzahl der Fälle nicht spontan bemerkbar, vielmehr durch kräftigen Druck auf die Mamille provozierbar.

Bei Männern kommt die Galaktorrhoe seltener vor.

Auch bei normalen PRL-Werten kann eine Galaktorrhoe beobachtet werden (29). Hierbei muß eine erhöhte Empfind-

lichkeit der Brustdrüse gegenüber normalen PRL-Spiegeln angenommen werden.

Zu den weiteren Auswirkungen des PRL bei der Frau zählt man auch Veränderungen i.S.e. Hypertestosteronismus mit Hirsutismus und Akne (3).

Bei Männern kommt es typischerweise zu einer Potenzminderung oder zu einem Potenzverlust. Ein Libidoverlust kann bei beiden Geschlechtern erfolgen = Hyperprolaktinämie-Hypogonadismus-Syndrom (3, 63, 67, 68).

Als Ursache dieses Syndroms wird eine PRL-induzierte Herabsetzung der Empfindlichkeit der Gonaden für normale Gonadotropinspiegel vermutet (3). Außerdem hat Prolactin eine insulinantagonistische diabetogene Wirkung. Die Glukosetoleranz kann bei erhöhten Insulinspiegeln im Serum bzw. bei verzögertem Insulinanstieg pathologisch sein (31).

Tab. 1 Pathophysiologie der Hyperprolaktinämie

Galaktorrhoe

Amenorrhoe

anovulatorische Zyklen

Libidoverlust

Potenzverlust

diabetogener Effekt

1.2.2. Symptome durch lokale
 Druckwirkung

Kopfschmerzen, bei suprasellärer Ausdehnung des Prolactinoms Gesichtsfeldausfälle (Druckatrophie des N. opticus im Chiasmabereich führt zu einer bitemporalen Hemianopsie) sind als Zeichen eines bereits fortgeschrittenen Tumorwachstums zu deuten. Bei besonders schweren Fällen kann es wie bei jeder anderen intracraniellen Raumforderung zu den klassischen Hirndruckzeichen kommen.

Solche Tumoren sind fast immer im seitlichen Röntgenbild des Schädels oder im Computertomogramm des Schädels nachweisbar. Durch Kompression bzw. Druckatrophie des angrenzenden Hypophysengewebes erfolgt meist in einer bestimmten Reihenfolge ein Ausfall oder eine Sekretionsminderung von HVL-Hormonen: 1. hGH - 2. Gonadotropine - 3. TSH - 4. ACTH (wobei die TSH- und ACTH-Sekretion gelegentlich in verschiedener Reihenfolge ausfallen) (50).

Störungen von Libido und Potenz beim Mann sowie Regelanomalien und Libidoverlust bei der Frau können deshalb auch auf eine Kompression der LH- und FSH-bildenden Zellen zurückgeführt werden (= sekundärer Hypogonadismus). Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren drohen dann die sekundäre Hypothyreose und die sekundäre NNR-Insuffizienz (= "weißer ADDISON") (50).

Eine Hyperprolaktinämie kann auch durch eine supraselläre Extension des HVL-Adenoms infolge einer Abklemmung des Hypophysenstiels und damit einer PIF-Hemmung verstärkt

werden (70): "Begleithyperprolaktinämie". Die PRL-Spiegel liegen in diesen Fällen aber immer unter 5000 μ E/ml. Eine Affektion des HHL, die sich in einem Diabetes insipidus auswirkt, wird nur bei sehr großen Tumoren oder nach radikalen Operationen, Rezidivoperationen oder Bestrahlungen beobachtet.

1.2.3. Ursachen der Hyperprolactinämie

Die Hyperprolactinämie kann folgende Ursachen haben:

1. Hypophysentumoren, die röntgenologisch in einer Vergrößerung der Sella turcica nachweisbar sind und solche, die nur zu einer geringen Sellaänderung führen, i.S.e. primären Sella (d.h. Demineralisierung des Dorsum sellae und/oder Doppelkonturierung des Sella-bodens) (18, 61).

Mikroadenome der Hypophyse, die röntgenologisch das Bild einer normalen Sella bieten (61).

2. Endokrin-inaktive bzw. nicht PRL-produzierende Hypophysenadenome, die durch Abklemmung des Hypophysenstiels die Passage des PIF vom Hypothalamus über das hypothalamische Pfortadersystem verhindern ("Begleithyperprolaktinämie", s. oben) (70).

3. PIF-Hemmung durch supraselläre Tumoren (z.B. Craniopharyngeom) oder Hypophysenstieldurchtrennung; granulomatöse Erkrankung der basalen Hirnhäute (59).

4. Einige Psychopharmaka mit dopaminantagonistischer Wirkung (z.B. Chlorpromazin, Sulpirid), Antihypertensiva (z.B. Reserpin, alpha-Methyldopa) können den Prolactinspiegel erhöhen, was die häufig beobachtete Galaktorrhoe in psychiatrischen Kliniken erklärt (64). Der potenteste PRL-Stimulator ist das Metoclopramid (Paspertin[®]), ebenfalls ein Dopaminantagonist (52).
5. Schließlich wird bei schweren Hypothyreosen (primären Hypothyreosen) durch die vermehrte Sekretion von Faktoren mit PRF-Aktivität gelegentlich eine Hyperprolactinämie festgestellt (64).

s. auch Zeichnung (Abb. 2)

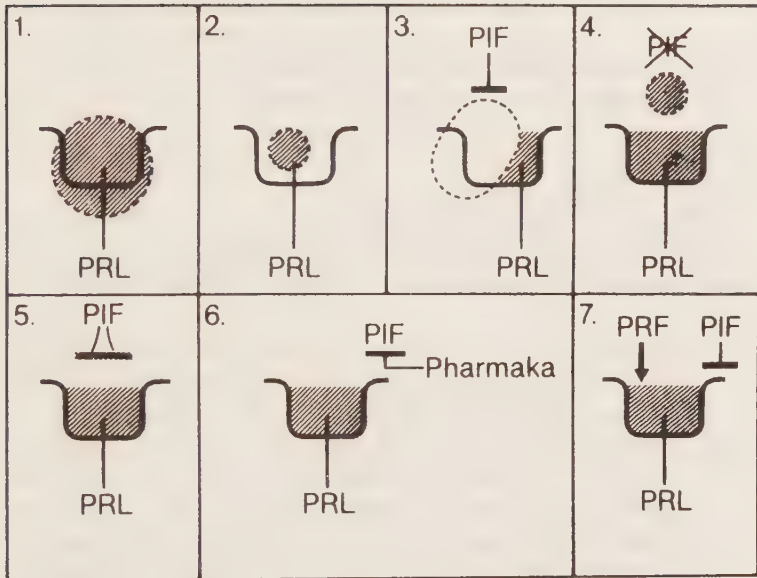


Abb. 2 Ursachen der Hyperprolaktinämie (nach 48)

1. Prolaktinom mit Vergrößerung der Sella turcica
2. Prolaktin produzierendes Mikroadenom (Mikroprolaktinom) mit normaler Sella
3. Suprasellär extendierender Hypophysentumor. Störung des PIF-Transports zum Hypophysenvorderlappen ("Begleithyperprolaktinämie")
4. Suprasellärer Tumor mit Störung der PIF-Produktion (z.B. Kraniopharyngeom)
5. Hypophysenstiieldurchtrennung
6. Medikamentöse Hemmung (z.B. Phenothiazine) der PIF-Sekretion
7. Vermehrte Sekretion hypothalamischer Faktoren mit PRF-Aktivität (z.B. TRH bei primärer Hypothyreose)

1.2.4. Therapie der Hyperprolaktinämie

Je nach Ursache der Hyperprolaktinämie gibt es drei Möglichkeiten der Behandlung:

1. Operation
2. Bestrahlung
3. Medikamentöse Therapie

In vielen Fällen erweist sich eine Kombination von zwei oder mehreren Therapiemöglichkeiten als besonders wirksam.

ad 1. Die zwei Möglichkeiten der operativen Beseitigung eines Hypophysentumors sind die transssphenoidale und die transfrontale (22, 37, 44). Letztere wird heute wenn möglich vermieden, da sie eine Trepanation des Schädels erfordert und - wie die Erfahrung gezeigt hat - keine besseren Erfolge als die transsphenoidale Operation mit sich bringt. Der transfrontale Weg ist daher nur bei ausgedehnten supra- und parasellär extendierenden Tumoren indiziert. Durch die Einführung des Operationsmikroskops und der mikrochirurgischen Technik ist eine selektive Hypophysektomie auf transssphenoidalem Wege möglich (13). Sie kann mit einer Cryo- (= Vereisungstherapie) kombiniert werden, was die Radikalität und damit die Wirksamkeit des Eingriffs vor allem bei ausgedehnten Tumoren mit exzessiver Hormonproduktion steigert (13).

ad 2. Möglichkeiten der Strahlentherapie:

- a) Konventionelle Röntgenbestrahlung (Dosis von 4500 bis 6500 R) (48)

- b) Bestrahlung mit schweren Partikeln (Protonen, Alphateilchen)

Diese Therapieform ist der Röntgenbestrahlung überlegen, bedarf jedoch aufwendiger Atombeschleunigungsanlagen, die nur an wenigen medizinischen Zentren der Erde vorhanden sind.

- c) Implantation von radioaktiven Isotopen (Yttrium-90, Iridium-192) in die Hypophyse mit Hilfe stereotaktischer Verfahren (27).

- ad 3. Die medikamentöse Behandlung mit Bromocriptin (2, 12, 32, 55) wird heute mit großem Erfolg angewandt (70). Zunächst wurde dieses Präparat zur Verhinderung der postpartalen Laktation bzw. zum sekundären Abstillen eingesetzt (6a).

Bromocriptin ist ein potenter Dopaminagonist und senkt dadurch den Prolaktinspiegel, worauf bei vielen Patientinnen wieder ovulatorische Zyklen erzielt werden können, und auf diese Weise die durch die Hyperprolaktinämie verursachte Sterilität beseitigt wird (70). Auch kann durch BC ein Sistieren oder eine Verminderung der Galaktorrhoe erreicht werden (70).

Beim hyperprolaktinämischen Mann führt das Pharmakon sehr oft zu einer Normalisierung von Libido und Potenz (70).

Das Medikament wird je nach Höhe des Prolaktinspiegels dosiert. Die durchschnittliche Dosis liegt bei 2 bis 3 mal 2,5 mg/die (70). An Nebenwirkungen wurden Übelkeit, Erbrechen und hypotone Kreislaufreakti-

onen beobachtet, weshalb es sich empfiehlt, das Präparat nach den Mahlzeiten einzunehmen (3, 56).

Außer den Wirkungen auf Galaktorrhoe, Amenorrhoe und Hypogonadismus zeigt BC auch einen normalisierenden Effekt auf die Glukosetoleranz, die häufig durch eine Hyperprolaktinämie i.S.e. subklinischen Diabetes mellitus vermindert wird (31).

Hinweise bestehen auch, daß BC hemmend auf die Proliferation von PRL-produzierenden Tumorzellen wirkt (20, 68).

2. PATIENTINNEN UND METHODIK DER UNTERSUCHUNG

2.1. Patientinnen

Die 50 Patientinnen, deren Daten in dieser Arbeit zusammengestellt sind, wurden in einem Zeitraum von 8 Jahren bis Anfang des Jahres 1977 in der Medizinischen Klinik-Innenstadt (vormals II. Medizinische Klinik) der Universität München untersucht.

2.1.1. Alter der Patientinnen

Das Alter der Patientinnen bei der ersten Untersuchung lag zwischen 16 und 62 Jahren, im Durchschnitt bei 31,5 Jahren.

2.1.2. Behandlung der Patientinnen

Diagnostik und Behandlung der Patientinnen erfolgten in der Medizinischen Klinik-Innenstadt, in der Neurochirurgischen Klinik der Universität und in der I. Frauenklinik der Universität⁺⁾ .

Bei 9 Patientinnen wurde eine einmalige Operation durchgeführt (7 mal t.s.Op., 1 mal t.f.Op., 1 mal Implantation eines radioaktiven Isotops = Iridium).

1 Patientin wurde t.s. operiert und postoperativ bestrahlt,
1 Patientin t.f. operiert und postoperativ bestrahlt.
1 Patientin war vorbestrahlt. Eine Kombination von operativer und medikamentöser Therapie wurde bei 23 Patientinnen vorgenommen.

⁺⁾ In der Neurochirurgischen Klinik wurden die Patientinnen von PD Dr.R.Fahlbusch betreut, in der I.Frauenklinik von Dr.H.K.Riosk

Bei 13 Patientinnen wurde nur eine rein medikamentöse Therapie mit Bromocriptin durchgeführt.

Operationsarten bei Rezidivfällen:

2 Operationen:	2 mal t.s.	(1 Patient.)
	2 mal t.f. + Rad	(1 Patient.)
	1 mal t.f. + 1 mal t.s. + Rad	(2 Patient.)
	1 mal t.f. + 1 mal t.s. + Cryo. + Rad.	(1 Patient.)
3 Operationen	2 mal t.f. + 1 mal t.s. + Cryo.	(1 Patient.)
	3 mal t.f. + Rad.	(1 Patient.)

2.2. Beurteilung der Klinik

Die Dauer der Erkrankung bzw. der Amenorrhoe und/oder der Galaktorrhoe bis zur Diagnosestellung ergab sich aus anamnestischen Angaben.

Die Zeichen des Tumorwachstums konnten in einem seitlichen Röntgenbild des Schädels oder in einem Sella-Tomogramm (Ballonierung der Sella, Usurierung bzw. Destruktion des Dorsum sellae oder des Sellabodens) und in einer Untersuchung des Gesichtsfeldes (Chiasmasyndrom = bitemporale Hemianopsie, Opticusatrophie, Amaurose) oder auch im CT des Schädels objektiviert werden.

Die Anzahl der erzielten Schwangerschaften ebenso wie die Wiederherstellung von ovulatorischen Zyklen und das Sistieren der Galaktorrhoe sind eindeutige klinische Hinweise für einen befriedigenden Therapieerfolg.

2.3. Endokrinologische Befunde und Funktionsteste

2.3.1. Humanes Prolactin

Die obere Grenze des hPRL-Wertes liegt bei Frauen um 600 $\mu\text{E/ml}$, bei Männern um 500 $\mu\text{E/ml}$.

Der Therapieerfolg wurde anhand des PRL-Abfalles nach Operation, Bestrahlung und nach medikamentöser Therapie beurteilt.

2.3.1.1. Bestimmung von hPRL

Das Hormon wird am genauesten mit dem Radio-Immuno-Assay bestimmt. (Prolactin war das letzte HVL-Hormon, für das ein RIA entwickelt wurde (16). Der Grund dafür lag darin, daß man - wie oben schon erwähnt - lange daran zweifelte, daß der Mensch ein eigenständiges Hormon mit laktotropher Aktivität besitze, und weil der Gehalt der menschlichen Hypophyse an PRL nur sehr gering ist (26, 34). Der von uns seit 1975 angewandte hPRL-RIA beruht auf einem homologen System mit einem Antikörper gegen die sog. "little" Fraktion des Serum-hPRL (66). Davon wurde hPRL mit den von dem NIH zur Verfügung gestellten Reagenzien bestimmt (VLS-hPRL (63)). Als Standard diente in beiden Radioimmunoassays der MRC-Standard A-71/222 (8). 20 μE des MRC-Standards entsprechen 1 ng VLS-hPRL (24, 50, 51, 63).

2.3.1.2. Inkubationsansatz des hPRL-RIA

1. Schwangeren-Mischserum (4000 μ E 71/222/ml) als Standard
2. 125 J-LEWIS-hPRL (= Tracer)
3. Anti-hPRL-Serum vom Kaninchen (= 1. Ak.)
4. Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Esel
(Wellcome Res.Lab., Beckenham, Engl.) (= 2. Ak.)
5. 0,05 M PO_4 -Puffer, pH 7,5 mit 1 %-Rinderalbumin
6. 0,01 M PO_4 -Puffer, pH 7,5 mit 0,01 M EDTA und 0,15 M NaCl
und 1 %-Rinderalbumin (63).

2.3.1.3. Stimulation von hPRL

Als hPRL-Stimulationstest kann bei Gesunden, z.T. auch bei hyperprolactinämischen Patient(inn)en der TRH-Test angesehen werden (63) (Beschreibung dieses Tests s.o.).

2.3.1.4. Suppression von hPRL

Eine Senkung des PRL-Spiegels im Serum kann in jedem Fall mit Bromocriptin erzielt werden. So wurde bei allen Patientinnen, bei denen dieser Test vorgenommen wurde, eine Senkung des PRL-Spiegels durch Bromocriptin erreicht. Der Bromocriptin-Test wurde allerdings nur bei wenigen Patientinnen durchgeführt. Er gehört wegen seiner fehlenden diagnostischen Bedeutung deshalb nicht mehr zu den routinemäßig durchgeführten Funktionstesten.

Beschreibung des Tests: Dem Patienten, der nicht nüchtern sein sollte, wurden morgens 5 mg des Präparates per os gegeben und der hPRL-Test 15 Min. (-15') und direkt vor der Einnahme (0') sowie 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 300 Min. danach gemessen. Offenhalten der Vene mit

0,9 %iger NaCl-Lösung. In 70 % der Fälle kam es zu Nausea bis zu Brechreiz, weshalb zur Prophylaxe gleichzeitig mit dem Ergotalkaloid ein Antiemetikum gegeben wurde (63).

2.3.2. LRH-Test

Der LH-RH-Test wurde mit 25 µg LH-RH (bei Akromegalen mit 100 µg), die jeweils dem nüchternen Patienten schnell i.v. injiziert wurden, durchgeführt. Blut wurde vor der LRH-Gabe und 30' danach abgenommen (49).

Bestimmt wurde hLH, in einigen Fällen auch hFSH.

Als pathologisch galt ein LH-Anstieg beim 30-Min.-Wert, der geringer als 2,5 ng/ml war.

2.3.3. Periphere Schilddrüsenhormone und TRH-Test

Die peripheren Schilddrüsenhormone wurden mit der PBI-später mit der Thyroxinbestimmung und dem T_3 -in-vitro-Test ermittelt.

Normalwerte: T_4 4,5 - 10 µg%

T_3 32 - 42 % (sog. freies T_3 -J¹²⁵)

Der TRH-Test nach PICKARDT (42) wurde als Kurztest mit 200 µg TRH, die schnell i.v. injiziert wurden, durchgeführt. Blutabnahmen erfolgten vor der TRH-Injektion und 30 Min. danach. Der Anstieg des TSH war pathologisch, wenn er weniger als 2,6 µE/ml oder mehr als 17 µE/ml betrug. Bei vielen Patientinnen wurde zusätzlich hPRL

bestimmt. Eine positive Stimulation von hPRL durch TRH lag dann vor, wenn der 30'-Wert von PRL auf mehr als 30 % des 0'-Wertes anstieg.

2.3.4. ACTH-Test

Die Stimulation der Cortisolsekretion erfolgte mit 25 E ACTH i.v. Gemessen wurden der basale Cortisolwert (0'-Wert) und der stimulierte 30'-Wert.

Basalwert: 4 - 19 µg%

Stimul.-Wert: 23 - 58 µg%

Ein fehlender Cortisolanstieg wies auf eine sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz hin.

2.3.5. OGTT (Oraler Glukose-Toleranz-Test)

Beim Gesunden führt ein Ansteigen des Blutzuckerspiegels zu einem Abfall des hGH-Spiegels im Blut (69). (Diese Glukose-induzierte hGH-Suppression fehlt bei Akromegalen, was ein Zeichen für eine autonome hGH-Produktion darstellt) (69).

Gleichzeitig wird mit dem OGTT ein subklinischer Diabetes mellitus aufgedeckt, der durch die Hyperprolactinämie erzeugt werden kann (31).

Häufig bewirkt PRL außer einer Verschlechterung der Glukosetoleranz auch eine Hyperinsulinämie mit verzögertem Insulinanstieg nach Glukosebelastung (31).

Der OGTT wurde mit 100 g Glukose, aufgelöst in 400 ml H₂O, morgens am nüchternen Patienten durchgeführt. Vor dem Glukosetrunk, 30, 60, 120 und 180 Min. danach wurde jeweils der BZ bestimmt, bei mehreren Patientinnen auch die zugehörigen Insulinwerte.

Richtwerte:	0'	60'	120'	180'
	bis 110	160	120	110 mg%

(Insulin: obere Grenze etwa bei 160 µE/ml)

2.3.6. Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)
(nach GREENWOOD et al.)

Der IHT eignet sich sowohl zur Provokation der hGH-Sekretion, die schon allein durch den Blutzuckerabfall stimuliert wird, als auch zur Prüfung der HVL-NNR-Achse, die durch den Stress der Hypoglykämie aktiviert wird (41). Die Stimulation der ACTH-Sekretion führt beim Gesunden zum Anstieg des Cortisolspiegels im Serum, der im Gegensatz zum ACTH problemlos zu bestimmen ist (5). Der Cortisolanstieg sollte größer sein als 5 µg%. Die Insulindosis betrug 0,15 I.E./kg Körpergewicht (bei Akromegalen bis 0,3 I.E./kg), um den BZ auf unter 40 mg% oder um mindestens 50 % des Ausgangswertes fallen zu lassen. Die Blutentnahmen aus der Cubitalvene erfolgten 15 Min. und direkt vor (0') der Altinsulininjektion, anschließend 30, 45, 60 und 90' danach (Offenhalten der Vene mit 0,9 %iger NaCl-Lösung). Gemessen wurden der hGH-, Cortisol- und Blutzuckerspiegel (bei manchen Patienten auch hPRL).

2.3.7. Arginin-Belastung

Dieser Test dient (wie der IHT) zum Nachweis einer HVL-Insuffizienz, da er ein Provokationstest für die hGH-Sekretion ist (39). Eine intravenöse Argininbelastung wurde bei denjenigen Patientinnen durchgeführt, bei welchen der IHT kontraindiziert war (Kontraindikationen für den IHT: hohes Alter, Arteriosklerose, insbesondere Coronar- und Cerebralsklerose, totale HVL-Insuffizienz). Der nüchterne Patient erhielt innerhalb 30 Minuten 500 ml einer 6 %igen Argininlösung (30 g Argininmonochlorid) als

Infusion. Vor der Infusion wurde zweimal Blut für Basalwerte abgenommen (-15' und 0'), anschließend erfolgten die Blutabnahmen 30, 60, 90 und 120 Min. nach Beginn der Argininbelastung. Die Vene wurde mit langsam tropfender physiologischer Kochsalzlösung für die Dauer des Tests offengehalten. Bestimmt wurden hGH, Blutzucker (in seltenen Fällen auch Insulin) (4, 30, 43, 53).

2.3.8. L-Dopa-Belastung

Von BOYD et al. (7) wurde erstmals gezeigt, daß die orale Applikation von L-Dopa beim Gesunden zu einem Anstieg der hGH-Spiegel führt. Seither sind widersprüchliche Angaben über die Effektivität von oraler L-Dopa-applikation zur Stimulation der hGH-Sekretion publiziert worden, so daß der Test in der Med. Klinik auf seine Zuverlässigkeit im Hinblick auf die Provokation der hGH-Ausschüttung untersucht wurde (9). Da L-Dopa auch zu einer Hemmung der PRL-Sekretion beim Menschen führt, ergab sich bei den hyperprolactinämischen Patientinnen eine zusätzliche Indikation zur Durchführung dieses Tests (9).

Dem nüchternen Patienten wurden 0,5 g L-Dopa oral gegeben. Blutabnahmen erfolgten wie bei der Argininbelastung (2.3.7.) bei -15, 0, 30, 60, 90 und 120 Min. nach L-Dopa-Gabe. Gemessen wurden jeweils hGH, hPRL und Glukose. L-Dopa wurde von den meisten Patienten gut vertragen, vereinzelt wurde Übelkeit, die sich bis zum Erbrechen steigerte, beobachtet.

2.3.9. HHL-Funktion

Eine intakte HHL-Funktion wurde angenommen, wenn kein Diabetes insipidus vorlag.

3. ERGEBNISSE

3.1. Klinische Befunde bei den hyperprolactinämischen Patientinnen vor Therapie

3.1.1. Alter der Patientinnen

Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei der Erstuntersuchung in der Medizinischen Klinik betrug 31,5 Jahre. Die jüngste Patientin war 16, die älteste 62 Jahre alt. Bei den untersuchten Patientinnen handelt es sich vorwiegend um junge Frauen (die Altersgruppe von 25 - 34 Jahren umfaßt 52 % der Untersuchten), bei denen in der Mehrzahl der Fälle ein Kinderwunsch besteht.

Altersgruppen in Prozent:

16 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 und älter
11/50 = 22 %	26/50 = 52%	8/50 = 16%	4/50 = 8%	1/50 = 2%

3.1.2. Krankheitsdauer

Eine Amenorrhoe war bei 94 % (47/50) vorhanden. Davon hatten 89,4 % (42/47) eine sekundäre, 10,6 % (5/47) eine primäre Amenorrhoe. 10,6 % (5/47) befanden sich bereits in der Menopause. Bei jeder von diesen war die Menstruation aber schon zu einem für den Eintritt des Klimakteriums zu frühen Zeitpunkt ausgeblieben.

4 % (2/50) wiesen Regelstörungen auf. Sie hatten unregelmäßige Blutungen mit anovulatorischen Zyklen. 1 Patientin hatte einen normalen ovulatorischen Zyklus.

Die durchschnittliche Amenorrhoeedauer betrug 8,3 Jahre. Eine Galaktorrhoe konnte in 76 % (38/50) der Fälle nachgewiesen werden. Bei 10,5 % (4/38) wurde die Galaktorrhoe erstmals bei der Erstuntersuchung festgestellt.

Im Durchschnitt bestand die Galaktorrhoe 4,8 Jahre vor der Krankheitserkennung. 13 Patientinnen hatten eine Amenorrhoe vor der Galaktorrhoe (13/30) (43,3 %), bei 5 Patientinnen setzte die Galaktorrhoe zuerst ein (5/30) (16,6 %). Bei 12 Patientinnen traten beide Krankheitszeichen gleichzeitig ein (12/30) (40 %).

3.1.3. Kinderwunsch

45 Patientinnen befanden sich in gebärfähigem Alter (90%). Davon wünschten sich 28 (62,2 %) ein Kind.

3.1.4. Zeichen für einen Tumor im Sellabereich

Pathologische Sellabefunde im seitlichen Schädel-Röntgenbild konnten bei 44 von 50 Patientinnen erhoben werden (88 %). Bei 4 % (2/50) war der Sellaboden nur fraglich doppelkonturiert. 4 Patientinnen zeigten eine normale Konfiguration der Sella turcica (8 %).

Ein Chiasmasyndrom wurde in 30 % der Fälle diagnostiziert (15/50). Bei 6 % war die Sehverschlechterung subjektiv und konnte nicht in einer Gesichtsfeldeinschränkung objektiviert werden.

Tabelle 2: Klinische Befunde vor Therapie

p.A. = primäre Amenorrhoe
 n.v. = nicht vorhanden
 n.d. = newly discovered
 MP = Menopause
 + = vorhanden

Name	Alter (Jahre)	Amenorrhoe seit	Galaktorrhoe seit	Kinderwunsch	pathol. Sella- befund	Chia synd
1. K.A.	28	7	7	-	-	-
2. S.E.	29	8	5	+	-	-
3. H.E.	49,5	18	n.v.	MP	+	+
4. B.K.	30	18	3	+	+	subj
5. H.C.	28	9	10	-	+	+
6. K.M.	52	23	n.v.	MP	+	+
7. S.R.	22	8	n.v.	+	+	-
8. W.B.	33	6	6	+	+	-
9. W.G.	37	3	13	-	+	frag
10. S.V.	34	4	4	+	+	-
11. L.H.	20	4	n.d.	+	+	-
12. L.A.	52	22	22 seit 2 J.Ø	MP	+	+
13. B.K.	30	8	n.v.	+	+	+
14. W.E.	16	p.A.	n.d.	-	+	-
15. B.G.	28	5	7	+	+	-
16. B.J.	33	8	n.v.	-	+	-
17. F.E.	34	1	1	-	+	+
18. G.R.	34	11	n.v.	+	+	-
19. H.A.	36	5	3	-	+	-
20. H.J.	22,5	6	erst postop.	+	+	-
21. K.B.	32	3	n.v.	+	+	+
22. L.S.	24	9	0,5	+	+	-
23. L.A.	28	13	n.v.	-	+	+
24. M.R.	35	1,5	n.v.	+	+	+
25. M.M.	41,5	n.v.	3	+	+	-

Name	Alter (Jahre)	Amenorrhoe seit	Galaktorrhoe seit	Kinderwunsch	pathol. Sella- befund	Chiasma- syndrom
26. M.E.	24	4	0,5	+	+	-
27. P.B.	24	5	0,5	+	+	-
28. P.D.	26	8	11	+	+	+
29. R.A.	62	28	11	MP	+	+
30. S.E.	35	3	3	-	+	-
31. S.J.	20,5	3	3	-	+	-
32. S.A. ⁺⁾	26	7	1	+	+	-
33. T.G.	29	p.A.	9	+	+	-
34. W.C.	19	p.A.	+	+	+	-
35. W.R.	34	16	6	-	+	+
36. R.S.	52	20	n.v.	MP	+	+
37. S.R.	35	+	+	-	+	+
38. B.A.	34	17	8	-	+	-
39. B.M.	27	2	2	+	?	-
40. B.D.	23,5	anov. Zyklus	n.v.	+	+	-
41. E.H.	32	anov. Zyklus	2	+	+	-
42. G.G.	37	12	12	+	+	-
43. K.A.	31	3	3	-	+	-
44. L.G.	35	5	8	+	+	-
45. M.A.	25	4	n.d.	+	+	-
46. P.A.	24,5	p.A.	1	-	+	+
47. S.M.	32	3	3	-	+	-
48. S.A.	27	p.A.	+	+	fragl.	-
50. T.N.	30	0,5	0,5	+	-	-
50. B.E.	23,5	0,5	n.d.	+	-	fragl.

⁺⁾ Diese Patientin war vorbestrahlt

Tabelle 3: Zusammenfassung der klinischen Befunde bei
hyperprolactinämischen Patientinnen v o r Therapie

Patientinnen	
Durchschnittsalter	31,5 Jahre
Amenorrhoe	47/50 = 94%
Dauer der Amenorrhoe	8,3 Jahre
Prim. Amenorrhoe	5/47 = 10,6%
Sek. Amenorrhoe	42/47= 89,4%
Menopause	5/47 = 10,6%
anovul. Zyklen	2/50 = 4%
normale Menses	1/50 = 2%
Galaktorrhoe	38/50= 76 %
Dauer der Galaktorrhoe	4,8 Jahre
Kinderwunsch	28/45= 62,2%
Path.Sellabefund	44/50= 88 %
Chiasmasyndrom	15/50= 30 %

3.2. Endokrinologische Befunde bei den
hyperprolactinämischen Patientinnen
vor Therapie

3.2.1. hPRL-Spiegel

Bei 42 von 50 Patientinnen lag ein PRL-Wert vor Therapie vor. Davon lagen alle Spiegel über der oberen Normgrenze von 600 mikro-Einheiten/ml (bei Frauen) bzw. über 30 ng/ml. Der niedrigste Wert betrug 927, der höchste 56566 mikro E pro ml. Der Durchschnittswert wurde mit 7562,2 μ E/ml errechnet. (Eine Stimulation der PRL-Sekretion wurde mit dem TRH-Test erprobt, eine Senkung des PRL-Spiegels durch L-Dopa und alpha-Brom-Ergocriptin provoziert. Diese Tests werden in späteren Abschnitten beschrieben).

3.2.2. LRH-Test (Gonadotropine)

Bei 39 Patientinnen wurde vor Therapie ein LRH-Test durchgeführt, bei dem LH jeweils vor (0'-Wert) und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von LH-RH im Serum gemessen wurde (z.T. wurden auch entsprechende Werte von FSH bestimmt).

Bei 13 Frauen (33,3 %) waren die LH-Spiegel im Serum erniedrigt, bei 3 Frauen (7,7 %) unter der Nachweisgrenze (sek. Hypogonadismus in 41 %). 1 Patientin hatte erhöhte LH-Werte, was auf eine primäre Ovarialinsuffizienz hinweist (2,6 %)

56,4 % (22/39) wiesen normale LH-Spiegel auf.

Die verminderte Gonadotropinsekretion läßt sich einerseits auf die Druckwirkung des prolactinproduzierenden Adenoms auf die LH- und FSH-bildenden Zellen zurückführen, andererseits auf die Hormonwirkung des Prolactins selbst, durch

welche ein "hyperprolactinämischer Hypogonadismus" erzeugt werden kann (3).

Vergleicht man die klinischen Befunde der Patientinnen mit pathologischen LRH-Test mit deren PRL-Werten, so zeigt sich, daß alle einen pathologischen Sellabefund, 6/16 (37,5 %) ein Chiasmasyndrom und 6/16 ein Prolactin von über 10 000 Mikroeinheiten pro ml hatten (Durchschnitts-PRL-Wert: 12 716,6).

PRL-Werte bei Patientinnen mit pathologischem LRH-Test:

56566	8300	4086
33095	6539	2966
16863	gr. 5000	2683
16305		1370
12630		1195
10433		

3.2.3. Periphere Schilddrüsenhormone und TRH-Test

Normalwerte der peripheren Schilddrüsenhormone wurden bei 93,2 % (41/44), erniedrigte bei 6,8 % (3/44) gefunden.

Beim TRH-Test wurde vor allem auf das Vorliegen einer sekundären Hypothyreose und auf die Stimulierbarkeit von hPRL durch TRH geachtet.

Supprimierte TSH-Werte (= unter der Nachweisgrenze) fanden sich bei 5 Patientinnen (5/40), bzw. 12,5 %. (2 Patientinnen standen unter einer Schilddrüsenhormontherapie; 2 Patientinnen wurden mit Sexualhormonen behandelt; bei 1 Patientin war die Ursache der TSH-Suppression unbekannt.)

Normal verlief der Test bei 77,5 % (31/40). Erniedrigt war TSH bei 7,5 % (3/40), und bei 1 Patientin zeigte sich eine erhöhte Stimulierbarkeit von TSH im Sinne einer primären Hypothyreose (2,5 %).

Eine positive Stimulierbarkeit von PRL auf TRH-Gabe wurde verzeichnet, wenn der PRL-Spiegel 30 Minuten nach der i.v.-Injektion von TRH um 30 % des Basalwertes und darüber anstieg.

Bei 20,5 % war ein solcher Befund meßbar (18/39), bei 79,5 % war PRL nicht durch TRH stimulierbar (31/39).

Eine Korrelation der Höhe des PRL-Spiegels mit der Stimulierbarkeit von PRL auf TRH-Injektion konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden, obwohl die Annahme besteht, daß eine fehlende Stimulierbarkeit eher für eine exzessive PRL-Sekretion und ein autonomes Tumorwachstum spricht.

3.2.4. ACTH-Test

Nur 1 Patientin hatte einen pathologischen ACTH-Test vor Therapie (1/40 = 2,4 %).

Diese Patientin, 52 Jahre alt, hatte bereits seit 23 Jahren eine sekundäre Amenorrhoe, ihr PRL-Spiegel lag bei 4086 $\mu\text{E/ml}$, zusätzlich waren LH und hGH im Serum nicht nachweisbar (sek. Hypogonadismus), der TRH-Test i.S.e. sek. Hypothyreose pathologisch, bei unbeeinflußtem Kohlenhydrat-Stoffwechsel (sekund. NNR-Insuffizienz).

Die Patientin litt schon vor der Therapie an einem Chiasmasyndrom, und der Sellabefund war durch ein ausgedehntes Tumorwachstum entsprechend gekennzeichnet.

Bei 97,6 % (40/41) war der ACTH-Test nicht zu beanstanden.

3.2.5. Oraler Glukose-Toleranz-Test (OGTT)

3.2.5.1. Blutzucker

Bei 37 Patientinnen wurde ein OGTT durchgeführt, von denen 15 (40,5 %) normale BZ-Werte zeigten.

Ein subklinischer Diabetes mellitus - durch die diabetogene Wirkung des Prolactins bedingt - lag bei 17 Patientinnen (46,0 %) vor. Flache Blutzuckerverlaufskurven wurden bei 13,5 % (5/37) gemessen.

3.2.5.2. Insulin

Eine Hyperinsulinämie mit verzögertem Insulianstieg bei einer Glukosebelastung ist für einen PRL-Exzess typisch (31). Von 19 Insulinwerten waren 10 normal (52,6 %), 7 erhöht (36,8 %). 2 Patientinnen hatten bereits einen manifesten Diabetes mellitus, da bei diesen der Insulinwert erniedrigt war (10,6 %).

3.2.6. Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT)

Der IHT gilt als einer der sensibelsten und aussagekräftigsten Parameter zum Nachweis einer HVL-Insuffizienz (bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen pathologisch) (5). Als erstes Hormon wird hGH durch ein intraselläres Tumorwachstum verdrängt, gefolgt von LH und FSH. (hGH-Basalwert: Normbereich < 5 ng/ml). (Bei einigen Patientinnen war die Durchführung eines IHT aus bereits erwähnten Gründen kontraindiziert. Bei diesen wurde die hGH-Sekretion mit einer intravenösen Argininbelastung, in seltenen Fällen auch mit einem L-Dopa-Test geprüft. Wir fassen die hGH-Werte dieser Patientinnen mit denen zusammen, die im IHT ermittelt wurden.)

Erniedrigte hGH-Spiegel wiesen 26,8 % (11/41) auf. Nicht meßbar war hGH bei 22 % (9/41). Normale hGH-Werte hatten 46,3 % (19/41). Unter den Patientinnen befanden sich auch zwei akromegale Patientinnen, die neben dem hGH-Exzess zusätzlich eine autonome PRL-Produktion zeigten (4,9 %).

Um Hinweise auf die Stressfähigkeit bzw. eine sekundäre NNR-Insuffizienz zu erhalten, wurde beim IHT der Cortisol-Spiegel bestimmt. Bei 77,1 % (27/35) lag dieser Wert im Normbereich. Im Vergleich zu den hGH-Spiegeln, die nur in 46,3 % der Fälle normal waren, bestätigte sich, daß die hGH-bildenden Zellen (eosinophile Z.) empfindlicher für ein verdrängendes intraselläres Tumorstadium als die ACTH-bildenden Zellen (basophile Z.) des HVL sind (77,1 % gegenüber 46,3 %).

Erniedrigtes Cortisol konnte bei 20 % (7/35) gemessen werden. (Vergleich mit pathologischem hGH: 20 % gegenüber 48,8 % path. hGH).

Bei 1 Patientin (2,9 %) war der BZ-Abfall zu gering, um einen Cortisolanstieg zu provozieren (Testergebnis nicht verwertbar).

3.2.8. L-Dopa-Test

Dieser Test wird heute nicht mehr routinemäßig durchgeführt. Im Kollektiv dieser Arbeit sind nur wenige Ergebnisse vom L-Dopa-Test vorhanden, so daß eine Zusammenfassung keine Aussagekraft haben würde.

3.2.7. Arginin-Belastung

Die Prüfung der hGH-Sekretion durch eine intravenöse Arginininfusion wurde bereits im Zusammenhang mit der hGH-Antwort im IHT erwähnt bzw. die Ergebnisse zusammengefaßt.

3.2.9. HHL-Funktion

Bei keiner Patientin lag vor der Therapie eine Störung der HHL-Funktion im Sinne eines Diabetes insipidus vor.

Tabelle 4 : Endokrinologische Befunde v o r Therapie

n = normal	supp.	= supprimiert
↓ = erniedrigt	Østim.	= keine Stimulation
Ø = nicht meßbar		(hPRL-Anstieg nach TRH i.v.
↑ = erhöht		< 30% des hPRL-Ausgangswertes)
	+Stim.	= Stimulation von hPRL durch TRH i.v. > 30%
Δ hGH : normal > 5 ng/ml, Δ Cortisol : normal > 5 µg%		
TRH-Test : normal = ΔTSH > 2,6 µE/ml, < 17 µE/ml		
LRH-Test : normal = ΔLH > 2,5 ng/ml		
hPRL-basal : normal = < 600 µE/ml (bei Frauen) bzw. < 30 ng/ml		

Name	ACTH-Test	LRH-Test	hGH bei Arginin-(bzw. L-Dopa-) Belastung	hGH beim IHT	TRH-Test	TRH-Test + PRL basal	T ₄ /T ₃	OGTT Blutzucker	OGTT Insulin	Cortisol beim IHT
1. K.A.	n	n		n	n	1726	n			n
2. S.E.	n	n		n	n	1335	n			n
3. H.E.	n	n		↑	n	28350	n	p	↓	↓
4. B.K.										
5. H.C.	n	↓	Ø	Ø	supp.	56566	n	p	↑	↓
6. K.M.	↓	Ø	Ø	Ø	n	4086	n	fl.	n	
7. S.R.	n	↓	Ø	Ø	n	>5000	n	p		n
8. W.B.	n	↓	↓	n	supp.	1195	n	n	↑	n
9. W.G.	n	↓	↓	↓	Østim. (-)	10433	n	p	n	n
10. S.V.	n	n		↓	+Stim. 51%	3748	n	fl.	n	n
11. L.H.	n	n		n	Østim. 1%	6320	n	p	n	
12. L.A.	n	↓	Ø	Ø	Østim. 2%	33095	↓	n	n	
13. B.K.	n	n		Ø	n	>5000	↓	fl.		n
14. W.E.	n	n		↓	n	1915	n	n		Østim., BZ- Abfall zu gering
15. B.G.										
16. B.J.	n		↑	↑	Østim. (-)	2982	n			

17. F.E.	n	↓	∅	n	∅stim. 7%	2683	n	n	n	↓
18. G.R.	n	↓	↓	n	∅stim. 8%	16305	n	n	n	n
19. H.A.	n	↓	∅	↓	+stim. 34%	1370	n	p	p	↓
20. H.J.	n	∅		n			n	p		
21. K.B.		↓		↓	∅stim. 8%	12630	n	p		n
22. L.S.	n	↓	↓	n	∅stim. 4%	16863	↓			
23. L.A.										
24. M.R.										
25. M.M.	n	n	n	n	∅stim. 11%	1957	n	p	↑	n
26. M.E.	n	n	n	n	∅stim. 7%	2100	n	p	↑	n
27. P.B.	n	↓	↓	n	∅stim. (-)	2966	n	p	↑	n
28. P.D.	n	n	n	n	∅stim. (-)	6346	n	p		n
29. R.A.		↓	↓	n			n	p		n
30. S.E.	n	↓	↓	↓	∅stim. 19%	2018	n	n		
31. S.J.	n	n	↓	↓	∅stim. 15%	8300	n	n		
32. S.A.	n	n	↓	↑	∅stim. 27%	5685	n	n		
33. T.G.	n	↓	↓	n	∅stim. 14%	6539	n	fl.	n	n
34. W.C.	n	n	∅	n	∅stim. 10%	7830	n	n	n	↓
35. W.R.	n	∅	↓	↓			n	p	n	
36. R.S.										
37. S.R.										
38. B.A.	n	n	n	supp.	∅stim. (-)	5072	n			n
39. B.M.	n	n	↓	n	∅stim. (-)	21650	n			↓
40. B.D.	n	n	n	n	+stim. 43%	3590	n	n		
41. E.H.	n	n	n	n	+stim. 32%	1430	n	n		n
42. G.G.	n	n	n	n	∅stim. 16%	927	n	p		n
43. K.A.	n		n	n	∅stim. 4%	4297	n		fl.	n
44. L.G.	n		n	n	∅stim. 21%	2478	n	n		n
45. M.A.	n	↑		n	+stim. 51%	11097	n	n		n
46. P.A.	n	n	n	n	∅stim. 19%	1000	n	n	n	n
47. S.M.	n	n	n	n	∅stim. (-)	1936		p		n
48. S.A.	n	n	n	supp.	∅stim. 1%	1747	n	n		n
49. T.N.	n		n	supp.	∅stim. (-)	2423	n	n		n
50. B.E.	n	n	n	n	∅stim. 13%	2272	n			
						2350	n			

Tabelle 5. Zusammenfassung der endokrinologischen Befunde bei hyperprolactinämischen Patientinnen vor Therapie

hPRL-Basalspiegel:

erhöht	42/42 = 100%	davon 9 > 10 000
normal	0/42 = 0 %	

LRH-Test (Gonadotropine)

normal	22/39 = 56,4%	} sek. Hypogonadismus bei 4
erniedrigt	13/39 = 33,3%	
nicht meßbar	3/39 = 7,7%	
erhöht	1/39 = 2,6%	

Schilddrüsenhormone:

normal	41/44 = 93,2%
erniedrigt	3/44 = 6,8%

TRH-Test (TSH):

normal	31/40 = 77,5%
erniedrigt	3/40 = 7,5%
unter der Nachweisgrenze	5/40 = 12,5%
erhöht	1/40 = 2,5%

TRH-Test + PRL:

pos. Stimulation	8/39 = 20,5%
neg. Stimulation	31/39 = 79,5%

ACTH-Test:

normal	40/41 = 97,6%
erniedrigt	1/41 = 2,4%

hGH:

normal	19/41 = 46,3%	} hGH-Mangel bei 48,8%
erniedrigt	11/41 = 26,8%	
nicht meßbar	9/41 = 22 %	
erhöht	2/41 = 4,9%	

OGTT (Blutzucker):

normal	15/37 = 40,5%
pathologisch	17/37 = 46,0%
flach	5/37 = 13,5%

OGTT (Insulin):

normal	10/19 = 52,6%
erniedrigt	2/19 = 10,6%
erhöht	7/19 = 36,8%

Cortisol (IHT):

normal	27/35 = 77,1%
erniedrigt (Blutzucker- abfall zu gering):	7/35 = 20 % 1/35 = 2,9%

3.3. Klinische und endokrinologische Befunde
bei hyperprolactinämischen Patientinnen
nach Behandlung

In der Regel wurden die Patientinnen 6 Wochen nach der Behandlung endokrinologisch und klinisch durchuntersucht. Im folgenden sind die klinischen und endokrinologischen Befunde der hyperprolactinämischen Patientinnen in Tabellenform aufgeführt.

Die Befunde sind unterteilt in

A. Klinische Befunde

- 1) nach Erstbehandlung (Tab. 6)
- 2) nach Rezidivbehandlung (Tab. 8)

B. Endokrinologische Befunde

- 1) nach Erstbehandlung (Tab. 7)
- 2) nach Rezidivbehandlung (Tab. 8)

Tabelle 6: Klinische Befunde nach Therapie

P = persistierend
 N = normalisiert
 grav. = gravide
 BC = Bromocriptin
 B = Besserung

st = steril
 t.s. = transsphenoidal
 t.f. = transfrontal
 Cr. = Cryotherapie
 Op's in Klammern = Rezidivoperation(en)

Weitere Erklärungen siehe Tabelle 2

V = Verschlechterung

Name	Amenorrhoe postop.	Amenorrhoe nach BC postop.	Galaktorrhoe postop.	Galaktorrhoe nach BC postop.	Gravida postop.	Gravida nach BC	Chiasmasyndrom	totale bzw. part. HVL-In-suffiz.	Operativ-Transart	Radiation	Diab. insip.
4. B.K.	P	P	P	-	-	subj. besser	P	t.s.	-		
5. H.C.	P	B	- st.			B	t	t.s.	-		
6. K.M.	MP	n.v.	MP			subj. besser	t	t.s.	-		
7. S.R.		n.v.						Irid. Impl.	(+)		
8. W.B.	N	B	+			n.v.	SD.-H.	t.s.	-		
9. W.G.	P	B				(vorh. fragl.)	-	t.s.	-		
10. S.V.	N	B	+			n.v.	-	t.s.	-		
11. L.H.	P	B	-	(N?)		n.v.	-	t.s.	-		
12. L.A.	MP	(N)	MP			P	t	t.s.	+		
13. B.K.	P	n.v.	st.			P	t	t.f.	+		
14. W.E.	P	P						t.f.			+
15. B.G.	N	B	-	B		n.v.	-	t.s.	-		
		nur 1 Monat BC									
16. B.J.	P	P	st.	n.v.		P	t	t.f.	-		
								(t.f., t.s. + Cr.)			
17. F.E.	P	B	-			B	Sex.-H.	t.s.	-		
		nur 4 Wch.									

19. G.A.	p	p	N	erst postop.	-	n.v.	t	t.s.	-
20. H.J.	p	p	N	erst postop.	-	n.v.	SD.-H.	t.s.	-
21. K.B.	p	N	n.v.	n.v.	-	B	-	t.s.	-
22. L.S.	p	p	B	B	-	n.v.	-	t.s.	-
23. L.A.	p	p	n.v.	n.v.	st.	V	t	(t.s.)	-
24. M.R.	p	p	n.v.	n.v.	st.	p	t	t.f.	nach (+) Rez.-ther.
25. M.M.	n	n	B	B	(+)	n.v.	-	(t.s.)	nach (+) Rez.-ther.
26. M.E.	grav.	N	p	p	(+)	n.v.	SD.-H.	t.s.	-
27. P.B.	p	N	p	N	-	n.v.	-	t.s.	-
28. P.D.	p	N	p	N	-	B	SD.-H.	t.s.	-
29. R.A.	MP	MP	N	N	MP	V	t	t.f.	-
30. S.E.	p	N	p	N	-	n.v.	SD.-H.	(t.s.)	-
31. S.J.	p	N	p	N	-	n.v.	p	t.f.	-
32. S.A.	p	N	p	N	-	n.v.	p	t.s.	-
33. T.G.	p	p	p	B	-	n.v.	p	t.s.	-
34. W.C.	p	N	N	N	-	n.v.	p	t.s.	-
35. W.R.	p	p	p	p	st.	V	t	t.f.	-
36. R.S.	MP	MP	n.v.	n.v.	MP	V	t	(t.s.+Cr.)	-
37. S.R.	p	p	p	p	-	p	-	t.f.	-
38. B.A.	p	p	N	N	-	n.v.	-	(t.f.)	-
39. B.M.	p	N	N	N	-	n.v.	-	t.s.	-
40. B.D.	p	p	n.v.	n.v.	-	n.v.	-	t.s.	-
41. E.H.	anovul.	p	p	p	-	n.v.	-	t.s.	-
42. G.G.	Zyklus	N	N	N	-	n.v.	-	t.f.	-
43. K.A.	N	N	N	N	-	n.v.	-	(t.f.)	-
44. L.G.	N	N	N	N	-	n.v.	-	t.s.	-
45. M.A.	N	N	N	N	-	n.v.	-	t.s.	-
46. P.A.	N	N	N	N	-	p	-	t.s.	-
47. S.M.	N	N	N	N	-	n.v.	-	t.s.	-
48. S.A.	N	N	N	N	-	n.v.	-	t.s.	-
49. T.N.	N	N	N	N	-	n.v.	-	t.s.	-

Tabelle 7: Endokrinologische Befunde nach Therapie. Erklärungen siehe Tabelle 4.

Name	ACTH-Test	LRH-Test	hGH bei Arginin-(bzw. L-Dopa-) Belastung	hGH beim IHT	TRH-Test	TRH-Test + PRL	hPRL post-op.	hPRL nach BC	T ₄ /T ₃	OGTT Blut-zucker	OGTT Insulin	Cortisol beim IHT
4. B.K.	n	n		n	supp.	ØStim. 15%	81180		↓	n		n
5. H.C.	↓	Ø		Ø	↓	ØStim. 15%	640		↓	n		↓
6. K.M.	↓	Ø		Ø	↓	ØStim. 16,5%	991		↓			↓
7. S.R.												
8. W.B.	n	n		n	supp.	+Stim. 40%	289		n	n	↑	n
9. W.G.	n	n		n	n	ØStim. 11%	430		n	p	↓	n
10. S.V.	n	n		↓	n	+Stim. 60%	391		n	fl.	n	n
11. L.H.	n	n		n	n	+Stim. 30%	1485		n	n	n	n
12. L.A.	n	Ø	Ø		supp.	ØStim. (-)	27062		n	n	n	
13. B.K.	↓	Ø	Ø		supp.	ØStim. 4%	29068	(post Rad.13108)	n	fl.	n	
14. W.E.							> 1500					
15. B.G.	n	n	n	n	n	+Stim. 34%	219	100	n	p		n
16. B.J.	↓	↓	↑	↑	supp.	ØStim. 21%			↓	p	↑	↓
17. F.E.	n	↓	↓	↓	n	+Stim. 45%	448		n	n	n	n
18. G.R.	n	↓		Ø	n	+Stim. 30%	8875	179	n	n		n
19. H.A.	↓	Ø	Ø		↓	+Stim. 30%	254	54 (vor Op)	n	n	n	
20. H.J.	n	n		↓		ØStim. (-)	41910	987	n	p	↑	n
21. K.B.	n	n		n		ØStim. 4%	4480	422	↓			n
22. L.S.	n	↓	n	n	↓	+Stim. 33%	18780	2963	n	p	↑	n
23. L.A.	↓								↓			
24. M.R.	↓	Ø	Ø	Ø	↑	ØStim. 16%		5050	↓			

26.	M.E.	n		n	supp. Østim. (-)	1221	908	↓	n
27.	P.B.	n		n	Østim. (-)	5059	198	n	n
28.	P.D.	n	n	n	Østim. (-)	1212	176	n	n
29.	R.A.	n		n					
30.	S.E.	n		n	Østim. 24%	1596	n	n	p
31.	S.J.	n	n	↓	Østim. 19%	1128		n	fl.
32.	S.A.	n	↓	↓	+Stim. 36%	2016	384	n	p
33.	T.G.	n	↓	↓	Østim. 8%	1127	227	n	fl.
34.	W.C.	n	↓	∅	Østim. 9%	2697	591	n	n
35.	W.R.	n	∅	n				n	p
36.	R.S.	n	↓	↓	Østim.			n	
37.	S.R.	n		n		3847	500	n	
38.	B.A.	n			supp. Østim. 4%		1155	n	
39.	B.M.	n	n	n	Østim. (-)		118	n	n
40.	B.D.	n	n	n	+Stim. 40%		222	n	n
41.	E.H.								
42.	G.G.						610	n	
43.	K.A.				supp. Østim. 3%		657	n	
44.	L.G.	n	↓	n	+Stim. 50,5%		142	n	n
45.	M.A.	n	↑	n	+Stim. 51%		1294	n	n
46.	P.A.						53		
47.	S.M.								
48.	S.A.				Østim. 16%		151	n	
49.	T.N.	n	n	n	+Stim. 74%		28		
50.	B.E.	n	n	n			43	n	

Tabelle 8: Klinische und endokrinologische Befunde nach Rezidivtherapie

ad Operationsarten: Es sind jeweils alle Operationen einer Patientin aufgeführt. Die Befunde dieser Tabelle beziehen sich auf die Zeit nach der 2. Operation, welche jeweils unterstrichen ist.

ad Radiationem : Bei 3 Patientinnen stehen die hpRL-Spiegel vor und nach Radiatio - mit einem Pfeil versehen - im gleichen Kästchen.

↓↓ = stark erniedrigt. VR = vor Radiatio nR = nach Radiatio

Name	Amen- orrhoe postop. BC	Amen- orrhoe postop. BC	Galakt- orrhoe postop. BC	Chiasma syndrom postop. BC	Gravida nach BC	totala +) bzw. par- tielle * HVL-Insuff.	Opera- tions- arten	Radiatio (+ PRL)	Diabet. insipid.	
16. B.I.	p	p	n.v.	n.v.	V	-	t +)	1.t.f. 2.t.f. 3.t.s.+ Cryo.	-	-
22. L.S.	p	p	p	B	-	-	p *	1.t.s. 2.t.s.	-	-
23. L.A.	p	p	n.v.	n.v.	V	-	t +)	1.t.f. 2.t.f. 3.t.f.	ja	+
24. M.R.	p	p	n.v.	n.v.	B	-	t +)	1.t.f. 2.t.s.	ja	+
29. R.A.	MP	MP	N	N	V	MP	t +)	1.t.f. 2.t.s. (25552 VR) ja ↓ (14625 nR)	-	-
35. W.R.	p	p	B	B	p	-	t +)	1.t.f. 2.t.s.+ Cryo. (90334 VR) ja ↓ (69691 VR)	+	+
36. R.S.	MP	MP	n.v.	n.v.	V	MP	t +)	1.t.f. 2.t.f. (83732 VR) ja ↓ (40583 nR)	-	-

Name	HVL- NRR	LRH- Test	hGH	hGH (IHT)	TRH- Test	TRH-Test + PRL	PRL postop. nach BC	PRL	T ₄ /T ₃	OGTT (BZ)	OGTT (Ins.)	Cortisol (IHT)
16. B.I.	↓↓	∅	↑	↑	supp.	(-) ∅stim.	13570	324	n	p	↑	-
22. L.S.	n	↓	n	n	n	16% ∅stim.	4628	1506	n	p	↑	n
23. L.A.	↓↓	∅	∅	-	-	(-) ∅stim.	49340	1595	n	n	n	↓ ↓
24. M.R.	↓	↓	∅	∅	supp.	17% ∅stim.	31654	-	n	n	n	↓
29. R.A.	n	∅	∅	∅	supp.	15% ∅stim.	6065 ↓⊕ 25552	148	n	p	-	n
35. W.R.	n	∅	∅	∅	supp.	4,5% ∅stim.	67482 ↓⊕ 90334	16320	n	p	-	-
36. R.S.	↓	∅	∅	-	supp.	17% ∅stim.	83732	-	n	-	-	-

⊕ = Wiederanstieg
(danach Radiatio)

BZ = Blutzucker

p = pathologisch

3.3.1. Zusammenfassung der klinischen und
endokrinologischen Befunde nach
Behandlung

- a) Zusammenfassung der klinischen Befunde
nach Operation (Tab. 9)
- b) Zusammenfassung der endokrinologischen
Befunde nach Operation (Tab. 10)
- c) Zusammenfassung der klinischen Befunde
nach Bromocriptin-Therapie (Tab. 11)
- d) Zusammenfassung der endokrinologischen
Befunde nach Bromocriptin-Therapie (Tab.12)
- e) Zusammenfassung der klinischen und endo-
krinologischen Befunde nach Rezidivbe-
handlung (Tab. 13)

Vor dem Querstrich steht die Anzahl der Patientinnen, die den entsprechenden Befund aufweisen, dahinter die Fallzahl.
Therapie: t.s.-Operation = transsphäroidale Operation
t.f.-Operation = transfrontale Operation

	Insgesamt	t.f.-Operation	t.s.-Operation
<u>Amenorrhoe</u>			
Persistierend	24/29 = 82,7%	7/7 = 100%	17/22 = 85%
Normalisierung	3/29 = 10,3%	0/7 = 0%	3/22 = 13,6%
Vor und nach Op. keine Amenorrhoe	1/29 = 3,5%		1/22 = 4,5%
Während Gravidität operiert	1/29 = 3,5%		1/22 = 4,5%
<u>Galaktorrhoe</u>			
Persistierend	11/25 = 44%	3/4 = 75%	8/21 = 38,1%
Besserung	8/25 = 32%	0/4 = 0%	8/21 = 38,1%
Normalisierung	4/25 = 16%	1/4 = 25%	3/21 = 14,3%
Erst postoperativ aufgetreten	1/25 = 4%	0/4 = 0%	1/21 = 4,8%
Bereits vor Op. normalisiert	1/25 = 4%	0/4 = 0%	1/21 = 4,8%
<u>Gravidität</u>	2/18 = 11,1%	0/1 = 0%	2/17 = 11,8%
<u>Chiasma-Syndrom</u>			
Subjektiv besser	2/15 = 13,3%	0/7 = 0%	2/8 = 25%
Objektive Besserung	4/15 = 26,6%	0/7 = 0%	4/8 = 50%
Persistierend	5/15 = 33,3%	3/7 = 42,9%	2/8 = 25%
Verschlechterung	4/15 = 26,6%	4/7 = 57,1%	0/8 = 0%
<u>HHL-Insuffizienz</u>	1/32 = 3,1%	1/8 = 12,5%	0/24 = 0%
<u>Menopause</u>	4/33 = 12,1%	2/9 = 22,2%	2/24 = 8,3%

Tabelle 10: Endokrinologische Befunde bei hyperprolactinämischen Patientinnen nach Operation

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Operation</u>	<u>t.s.-Operation</u>
<u>hPRL:</u>			
erhöht (bis 10000)	17/27 = 63%	2/3	15/24
erhöht (über 10000)	4/27 = 14,8%	1/3	3/24
normal(isiert)	6/27 = 22,2%	0/3	6/24
<u>ACTH-Test (Cortisol):</u>			
pathologisch	7/30 = 23,3%	4/8	3/22
normal	23/30 = 76,7%	4/8	19/22
<u>LRH-Test (LH):</u>			
erniedrigt	5/25 = 20%	52% 0/5	5/20
nicht meßbar	8/25 = 32%		4/20
erhöht	0/25 = 0%		
normal	12/25 = 48%	1/5	11/20
<u>hGH :</u>			
erniedrigt	6/28 = 21,4%	50% 1/6	5/22
nicht meßbar	8/28 = 28,6%		6/22
erhöht	1/28 = 3,6%	1/6	0/22
normal	13/28 = 46,4%	2/6	11/22
<u>T₄ / T₃ :</u>			
erniedrigt	8/31 = 25,8%	3/7	5/24
normal	23/31 = 74,2%	4/7	19/24
<u>TRH-Test (TSH) :</u>			
erniedrigt	6/28 = 21,4%	1/6	5/22
supprimiert	6/28 = 21,4%	2/6	4/22
erhöht	1/28 = 3,6%	1/6	0/22
normal	15/28 = 53,6%	3/6	13/22

Fortsetzung Tabelle 10

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Operation</u>	<u>t.s.-Operation</u>
<u>TRH-Test + PRL :</u>			
positive Stimulation	9/28 = 32,1%	0/5	9/23
negative Stimulation	19/28 = 67,9%	5/5	14/23
<u>OGTT (Blutzucker) :</u>			
normal	11/24 = 45,8%	1/5	10/19
pathologisch	9/24 = 37,5%	3/5	6/19
flach	4/24 = 16,7%	1/5	3/19
<u>OGTT (Insulin) :</u>			
normal	8/15 = 53,3%	2/3	6/12
erhöht	6/15 = 40%	1/3	5/12
erniedrigt	1/15 = 6,7%	0/3	1/12
<u>Cortisol (IHT) :</u>			
normal	19/23 = 82,6%	2/4	17/19
erniedrigt	4/23 = 17,4%	2/4	2/19

Tabelle 11: Zusammenfassung der klinischen Befunde nach Bromocriptin

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Op.</u>	<u>t.s.-Op.+ BC</u>	<u>Bromocriptin allein</u>
<u>Amenorrhoe</u>				
Persistierend	12/32 = 37,5%	4/5 = 80 %	6/15 = 40 %	2/12 = 16,6%
Normalisierung	18/32 = 56,3%	1/5 = 20 % ⁺	8/15 = 53,3%	9/12 = 75 %
Keine Amenorrh. (vor u.nach Therapie)	1/32 = 3,1%	0/5 = 0 %	1/15 = 6,7%	0/12 = 0 %
Weiterhin anovul.Zyklus	1/32 = 3,1%	0/5 = 0 %	0/15 = 0 %	1/12 = 8,3%
<u>Galaktorrhoe</u>				
Persistierend	5/24 = 20,8%	1/3 = 33,3%	2/12 = 16,7%	2/9 = 22,2%
Besserung	5/24 = 20,8%	0/3 = 0 %	4/12 = 33,3%	1/9 = 11,1%
Normalisierung	13/24 = 54,2%	2/3 = 66,7%	5/12 = 41,7%	6/9 = 66,7%
Erst nach Therapie auf- getreten (auch nach BC persist.)	1/24 = 4,2%	0/3 = 0 %	1/12 = 8,3%	0/9 = 0 %
<u>Chiasmasyndrom</u>				
Subjekt.besser	0/11 = 0 %			
Besserung (obj.)	3/11 = 27,3%	0/6 = 0 %	3/4 = 75 %	0/1 = 0 %
Persistierend	4/11 = 36,4%	2/6 = 33,3%	1/4 = 25 %	1/1 = 100 %
Verschlechterung	4/11 = 36,4%	4/6 = 66,7%	0/4 = 0 %	0/1 = 0 %
<u>HHL-Insuffizienz</u>				
	0/34 = 0 %			
<u>Gravidität</u>				
	5/22 = 22,7%	0/1 = 0 %	5/12 = 41,7%	0/9 = 0 %
<u>Menopause</u>				
	2/34 = 5,9%	2/7 = 28,6%	0/15 = 0 %	0/12 = 0 %

Therapie: t.s.-Op. = transsphenoidale Operation
t.f.-Op. = transfrontale Operation

Vor dem Querstrich steht die Anzahl der Patientinnen, die den entsprechenden Befund aufweisen, dahinter die Fallzahl.

⁺) Diese Patientin wurde schon vor ihrer transfrontalen Operation erfolgreich mit Bromocriptin behandelt (S.E.).

Tabelle 12: Endokrinologische Befunde bei hyperprolactinämischen Patientinnen nach Bromocriptin-Therapie

<u>hPRL</u>	<u>Insgesamt</u>	<u>Bromocriptin</u> (nach t.f.-Op.) (nach t.s.-Op.)		<u>Bromocriptin</u> allein
erhöht (bis 10 000)	9/28 = 32,1%	1/2	4/15	4/11
erhöht (über 10 000)	0/28 = 0 %	0/2	0/15	0/11
normal(isiert)	19/28 = 67,9% *)	1/2	11/15	7/11

*) Davon PRL bei 1 Patientin schon postoperativ normal.
Davon PRL bei 2 Patientinnen schon präoperativ durch Bromocriptin-Therapie normal.

ACTH-Test (Cortisol)

Pathologisch	4/28 = 14,3%	3/7	1/14	0/7
normal	24/28 = 85,7%	4/7	13/14	0/7

LRH-Test (LH)

Erniedrigt	6/24 = 25 %	} 41,7 %	0/4	5/13	1/7
Nicht meßbar	4/24 = 16,7%		3/4	1/3	0/7
Erhöht	1/24 = 4,2%		0/4	0/13	1/7
Normal	13/24 = 54,2%		1/4	7/13	5/7

hGH

Erniedrigt	5/24 = 20,8%	} 37,5 %	1/5	4/14	0/5
Nicht meßbar	4/24 = 16,7%		1/5	3/14	0/5
Erhöht	1/24 = 4,2%		1/5	0/14	0/5
Normal	14/24 = 58,3%		2/5	7/14	5/5

T₄/T₃

Erniedrigt	5/31 = 16,1%	3/6	2/16	0/9
Normal +)	26/31 = 83,9%	3/6	14/16	9/9

+) Normalwerte sind zum Teil durch Substitutionstherapie bedingt.

TRH-Test (TSH)

Erniedrigt	4/27 = 14,8%	1/5	3/14	0/8
Supprimiert	4/27 = 14,8%	1/5	1/14	2/8
Erhöht	1/27 = 3,7%	1/5	0/14	0/8
Normal	18/27 = 66,7%	2/5	10/14	6/8

Fortsetzung Tabelle 12 -

	<u>Insgesamt</u>	<u>Bromocriptin</u> nach t.f.-Op.	nach t.s.-Op.	<u>Bromocriptin</u> allein
<u>TRH-Test + PRL</u>				
Positive Stimulation	10/28 = 35,7%	0/4	6/15	4/9
Negative Stimulation	18/28 = 64,3%	4/4	9/15	5/9
<u>OGTT (Blutzucker)</u>				
Normal	8/18 = 44,4%	1/4	5/12	2/2
Pathologisch	8/18 = 44,4%	3/4	5/12	0/2
Flach	2/18 = 11,1%	0/4	2/12	0/2
<u>OGTT (Insulin)</u>				
Normal	3/8 = 37,5 %	1/2	2/6	0/0
Erhöht	5/8 = 62,5 %	1/2	4/6	0/0
<u>Cortisol (IHT)</u>				
Normal	18/20 = 90 %	2/4	12/12	4/4
Erniedrigt	2/20 = 10 %	2/4	0/12	0/4

Tabelle 13: Zusammenfassung der klinischen und endokrinologischen Befunde nach Rezidivtherapie (= nach Zweitoperation). Es wurden alle Patientinnen, bei denen 1 bis mehrere Operationen durchgeführt wurden (teilweise mit Cryotherapie und/oder Bestrahlung), zusätzlich mit Bromocriptin behandelt.

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Operation + Bromocriptin</u>	<u>t.s.-Operation + Bromocriptin</u>
A) <u>K L I N I K :</u>			
<u>Amenorrhoe</u>			
persistierend	5/5 = 100%	2/2 = 100 %	3/3 = 100 % (1 x + Cryo)
<u>Menopause</u>	2/7 = 28,6%	1/3 = 33,3%	1/4 = 25 %
<u>Galaktorrhoe</u> (postop.)			
persistierend	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%
Besserung	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%
Normalisierung	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%
<u>(nach BC)</u>			
Besserung	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%
<u>Gravidität</u>	Bei keiner der Patientinnen, die mehrfach operiert wurden, trat eine Schwangerschaft ein.		
<u>Chiasmasyndrom</u>			
persistierend	1/6 = 16,7%		1/3 = 33,3%
Besserung	1/6 = 16,7%		1/3 = 33,3%
Verschlechterung	4/6 = 66,6%	3/3 = 100 %	1/3 = 33,3%
<u>HVL-Insuffizienz</u>			
total	6/7 = 85,7%	3/3 = 100 %	3/4 = 75 %
partiell	1/7 = 14,3%		1/4 = 25 %
<u>HHL-Insuffizienz</u>	3/7 = 42,9%	1/3 = 33,3%	2/4 = 50 %

Tabelle 13 - Fortsetzung -

B) E N D O K R I N O L O G I E :

hPRL (nach Zweitoperation)

erhöht (bis 10 000)	2/7 = 28,6%
erhöht (über 10 000)	5/7 = 71,4%

hPRL (nach zusätzlicher Bromocriptin-Therapie)

erhöht (bis 10 000)	2/5 = 40 %
erhöht (über 10 000)	1/5 = 20 %
Normalisierung	2/5 = 40 %

<u>hPRL-Spiegel</u>	nach Zweitoperation	nach Bromocriptin
1. B.I. (t.f., <u>t.f.</u> , t.s. + Cryo)	13 570	324
2. L.S. (t.s., <u>t.s.</u>)	4 628	1 506
3. L.A. (t.f., <u>t.f.</u> , t.f. + Rad.)	49 340	1 595
4. M.R. (t.f., t.s.+Rad.)	31 654	
5. R.A. (t.f., <u>t.s.</u> +Rad.)	6 065	148
6. W.R. (t.f., <u>t.s.</u> +Cryo + Rad.)	67 482	16 320
7. R.S. (t.f., <u>t.f.</u> +Rad.)	83 732	

Tabelle 13 - Fortsetzung -

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Operation + Bromocriptin</u>	<u>t.s.-Operation + Bromocriptin</u>
<u>ACTH-Test (Cortisol)</u>			
pathologisch	4/7 = 57,1%	3/3 = 100 %	1/4 = 25 %
normal	3/7 = 42,9%	0/3	3/4 = 75 %
<u>LRH-Test (LH)</u>			
erniedrigt	2/7 = 28,6%		2/4 = 50 %
nicht meßbar	5/7 = 71,4%	3/3 = 100 %	2/4 = 50 %
<u>GH</u>			
nicht meßbar	5/7 = 71,4%	2/3 = 66,7%	3/4 = 75 %
erhöht	1/7 = 14,3%	1/3 = 33,3%	
normal	1/7 = 14,3%		1/4 = 25 %
<u>T₄ / T₃ ⁺⁾</u>			
normal	7/7 = 100 %	3/3 = 100 %	4/4 = 100 %
-) Alle diese Patientinnen bekamen eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen.			
<u>TRH-Test (TSH)</u>			
supprimiert	5/6 = 83,3%	2/2 = 100 %	3/4 = 75 %
normal	1/6 = 16,7%		1/4 = 25 %
<u>TRH-Test + PRL</u>			
negative Stimulation	7/7 = 100 %	3/3 = 100 %	4/4 = 100 %
<u>OGTT (Blutzucker)</u>			
pathologisch	4/6 = 66,7%	1/2 = 50 %	3/4 = 75 %
normal	2/6 = 33,3%	1/2 = 50 %	1/4 = 25 %
<u>OGTT (Insulin)</u>			
erhöht	2/4 = 50 %	1/2 = 50 %	1/2 = 50 %
normal	2/4 = 50 %	1/2 = 50 %	1/2 = 50 %
Die 2 Patienten mit normalem OGTT hatten auch normale Insulinspiegel).			
<u>Cortisol (IHT)</u>			
erniedrigt	2/4 = 50 %	1/1 = 100 %	1/3 = 33,3%
normal	2/4 = 50 %	0/1 = 0 %	2/3 = 66,7%

3.4. Behandlungsergebnisse bei hyperprolactinämischen Patientinnen

3.4.1. Klinische Ergebnisse

Die klinischen Ergebnisse der an unseren Patientinnen durchgeführten Behandlungsmethoden sind in Tabelle 14 (Erstoperation) und in Tabelle 15 (Bromocriptin-Therapie in Verbindung mit Operation oder medikamentöse Behandlung allein) sowie in Tabelle 19 A (nach Rezidivbehandlung) zusammengefaßt.

Es zeigt sich, daß die medikamentös behandelten Patientinnen deutlich bessere Ergebnisse aufweisen als die nur operativ Behandelten.

Unter den Operationsarten ist eindeutig die transssphenoidale der transfrontalen vorzuziehen, da letztere infolge ihrer Radikalität (in fast allen klinischen Befunden) schlechtere Ergebnisse bezüglich der Gonadenfunktion (Persistieren von Amenorrhoe und Galaktorrhoe, Sterilität) und auch des Chiasmasyndroms mit sich bringt. (siehe auch Tab. 16).

Die klinischen Befunde nach Rezidivtherapie sind durch die totale Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz geprägt, z. T. in Verbindung mit einer Hypophysenhinterlappen-Insuffizienz.

Tabelle 14: Klinische Ergebnisse n a c h Operation

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Operation</u>	<u>t.s.-Operation</u>
<u>Amenorrhoe</u>			
persistierend	24/29 = 82,7%	7/7 = 100 %	17/22 = 85 %
Normalisierung	3/29 = 10,3%	0/7 = 0 %	3/22 = 13,6%
Vor u.nach Op. keine Amenorrhoe	1/29 = 3,5%		1/22 = 4,5%
Während Gravidität operiert	1/29 = 3,5%		1/22 = 4,5%
<u>Galaktorrhoe</u>			
persistierend	11/25 = 44 %	3/4 = 75 %	8/21 = 38,1%
Besserung	8/25 = 32 %	0/4 = 0 %	8/21 = 38,1%
Normalisierung	4/25 = 16 %	1/4 = 25 %	3/31 = 14,3%
Erst postop. aufgetreten	1/25 = 4 %	0/4 = 0 %	1/21 = 4,8%
Bereits vor Op. normalisiert	1/25 = 4 %	0/4 = 0 %	1/21 = 4,8%
<u>Gravidität</u>	2/18 = 11,1%	0/1 = 0 %	2/17 = 11,8%
<u>Chiasma-Syndrom</u>			
Subjekt.besser	2/15 = 13,3%	0/7 = 0 %	2/8 = 25 %
Objekt.Besserung	4/15 = 26,6%	0/7 = 0 %	4/8 = 50 %
persistierend	5/15 = 33,3%	3/7 = 42,9 %	2/8 = 25 %
Verschlechterung	4/15 = 26,6%	4/7 = 57,1 %	0/8 = 0 %
<u>HHL-Insuffizienz</u>	1/32 = 3,1%	1/8 = 12,5 %	0/24 = 0 %
<u>Menopause</u>	4/33 = 12,1%	2/9 = 22,2 %	2/24 = 8,3 %

Tabelle 15: Klinische Ergebnisse n a c h Bromocriptin

	Insgesamt	t.f.-Op.+ <u>Bromocriptin</u>	t.s.-Op. + <u>Bromocriptin</u>	Bromocriptin
<u>Amenorrhoe</u>				
Persistierend	12/32 = 37,5%	4/5 = 80 %	6/15 = 40 %	2/12 = 16,7%
Normalisierung	18/32 = 56,3%	1/5 = 20 % ⁺⁾	8/15 = 53,3%	9/12 = 75 %
Keine Amenorrh. vor u.nach Therapie	1/32 = 3,1%	0/5 = 0 %	1/15 = 6,7%	0/12 = 0 %
Weiterhin anovul.Zykl.	1/32 = 3,1%	0/5 = 0 %	0/15 = 0 %	1/12 = 8,3%
<u>Galaktorrhoe</u>				
Persistierend	5/24 = 20,8%	1/3 = 33,3%	2/12 = 16,7%	2/9 = 22,2%
Besserung	5/24 = 20,8%	0/3 = 0 %	4/12 = 33,3%	1/9 = 11,1%
Normalisierung	13/24 = 54,2%	2/3 = 66,7%	5/12 = 41,7%	6/9 = 66,7%
Erst nach Therapie auf- getreten (auch nach BC per- sistierend)	1/24 = 4,2%	0/3 = 0 %	1/12 = 8,3%	0/9 = 0 %
<u>Chiasmasyndrom</u>				
Subjekt.besser	0/11 = 0 %			
Besserung (objektiv)	3/11 = 27,3%	0/6 = 0 %	3/4 = 75 %	0/1 = 0 %
persistierend	4/11 = 36,4%	2/6 = 33,3%	1/4 = 25 %	1/1 = 100%
Verschlecht.	4/11 = 36,4%	4/6 = 66,7%	0/4 = 0 %	0/1 = 0 %
<u>HHL-Insuffizienz</u> 0/34= 0, %				
<u>Gravidität</u> 5/22= 22,7% 0/1 = 0 % 5/12 = 41,7% 0/9 = 0 %				
<u>Menopause</u> 2/34= 5,9% 2/7 = 28,5% 0/15 = 0 % 0/12= 0 %				

Therapie: t.s.-Op. = transssphenoidale Operation
t.s.-Op. = transfrontale Operation.

Vor dem Querstrich steht die Anzahl der Patientinnen, die den entsprechenden Befund aufweisen, dahinter die Fallzahl.

+)

Diese Patientin wurde schon vor ihrer t.f.-Operation erfolgreich mit Bromocriptin behandelt.

Tabelle 16: Vergleich zwischen den klinischen Ergebnissen nach Operation und nach medikamentöser Therapie.
Die besseren Ergebnisse sind jeweils unterstrichen.

Operation Bromocriptin
t.f.-Op. t.s.-Op. t.f.-Op. t.s.-Op. nur BC

Amenorrhoe

persistierend	a	82,7%			<u>37,5%</u>	
	b	100	85	80	<u>40</u>	16,6
Normalisierung		<u>10,3%</u>			<u>56,3%</u>	
		0	13,6	20	<u>53,3</u>	75

Galaktorrhoe

persistierend		44 %			<u>20,8%</u>	
	75		38,1	33,3	<u>16,7</u>	22,2
Besserung		<u>32 %</u>			<u>20,8%</u>	
	0		33,3	0	<u>33,3</u>	11,1
Normalisierung		<u>16 %</u>			<u>54,2%</u>	
	25		14,3	66,7	<u>41,7</u>	66,7

Gravidität

	0	11,1%	11,8	0	<u>22,7%</u>	0
					<u>41,7</u>	

Chiasmasyndrom

Subj. besser	0	13,3%	25		0 %	
Obj. besser	0	26,6%	50	<u>39,9</u>	27,3%	0
				0	<u>75</u>	0
persistierend		<u>33,3%</u>			<u>36,4%</u>	
	42,9		25	66,7	0	0
Verschlechterung		<u>26,6%</u>			<u>36,4%</u>	
	57,1		0	66,7	0	0
HHL-Insuffizienz		3,1%			<u>0 %</u>	
	12,5		0			

Legende zu Tab. 16: In der oberen Zeile (a) steht jeweils der Prozentsatz der nur Operierten (t.f. oder t.s.) bzw. der Bromocriptin-Behandelten (allein oder in Komb. mit Op.), die den entsprechenden Befund aufweisen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde das bessere Ergebnis jeweils unterstrichen.

In der unteren Zahlenreihe (b) wird der Anteil der Fälle in % für jede einzelne Therapieart (z.B. nur t.f. Op., t.s. Op. + Bromocriptin) angegeben, der den entsprechenden Befund hatte.

3.4.2.

Endokrinologische Ergebnisse

Die Senkung der hPRL-Spiegel soll erst im Kapitel 3.5. dargestellt werden. Die übrigen endokrinologischen Ergebnisse sind in den Tabellen 17 (Erstoperation), Tab. 18 (Bromocriptin-Therapie) und Tab. 19 B (nach Rezidivtherapie) zusammengefaßt.

Auch bei den endokrinologischen Ergebnissen zeigt es sich, daß die (entweder zusätzlich oder ausschließlich) medikamentös behandelten Patientinnen bei allen Funktionstests außer dem OGTT mit Insulin bessere Werte aufweisen (siehe auch Tab. 20) als die nur operativ behandelten.

Aus den endokrinologischen Befunden nach Rezidivtherapie ergibt sich, daß 6 der 7 Patientinnen eine totale HVL-Insuffizienz haben (mit sekundärem Hypogonadismus, sekundärer Hypothyreose und sekundärer NNR-Insuffizienz).

Tabelle 17: Endokrinologische Ergebnisse nach Operation
 Vor dem Querstrich ist die Anzahl der Verschlechterungen bzw. Normalisierungen angegeben, dahinter die Zahl der Fälle, bei denen sich der Befund hätte verschlechtern, normalisieren oder in anderer Weise verändern können.
 t.f.-Op. = transfrontale Operation
 t.s.-Op. = transsphenoidale Operation

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Op.</u>	<u>t.s.-Op.</u>
<u>hPRL</u>			
Weiterh.erhöht (bis 10 000)	16/25 = 64 %	2/3 = 66,7%	14/22 = 63,6%
weiterh.erhöht (über 10 000)	3/25 = 12 %	1/3 = 33,3%	2/22 = 9,1%
normalisiert	6/25 = 24 %	0/3 = 0 %	6/22 = 27,3%

ACTH-Test (Cortisol)

Weiterh.normal	18/23 = 78,3%	2/4 = 50 %	16/19 = 84,2%
Verschlechterung	4/23 = 17,4%	2/4 = 50 %	2/19 = 10,5%
Besserung	0/23 = 0 %	0/4 = 0 %	0/19 = 0 %
Weiterh.patholog.	1/23 = 4,3%	0/4 = 0 %	1/19 = 5,3%

LRH-Test (LH)

Weiterh.normal	6/21 = 28,6%	1/3 = 33,3%	5/18 = 27,8%
Verschlechterung	5/21 = 23,8%	1/3 = 33,3%	4/18 = 22,2%
Besserung	4/21 = 19 %	0/3 = 0 %	4/18 = 22,2%
Weiterhin patholog.	6/21 = 28,6%	1/3 = 33,3%	5/18 = 27,8%

hGH

Weiterhin normal	4/23 = 17,4%	0/4 = 0 %	4/19 = 21,1%
Verschlechterung	2/23 = 8,7%	0/4 = 0 %	2/19 = 10,5%
Besserung	7/23 = 30,4%	2/4 = 50 %	5/19 = 26,3%
Weiterhin patholog.	9/23 = 39,1%	1/4 = 25 %	8/19 = 42,1%
Weiterhin erhöht	1/23 = 4,3%	1/4 = 25 %	0/19 = 0 %

T₄/T₃

Weiterhin normal	20/27 = 74,1%	2/5 = 40 %	18/22 = 81,8%
Weiterhin erniedr.	1/27 = 3,7%	1/5 = 20 %	0/22 = 0 %
Vorh.normal, nachh.erniedrigt	4/27 = 14,8%	1/5 = 20 %	3/22 = 13,6%
Vorh.erniedr., nachher normal	2/27 = 7,4%	1/5 = 20 %	1/22 = 4,6%

Fortsetzung - Tabelle 17 -

	Insgesamt	t.f.-Op.	t.s.-Op.
<u>TRH-Test (TSH)</u>			
Weiterh.normal	11/22 = 50 %	1/2 = 50 %	10/20 = 50 %
Verschlechterung	3/22 = 13,6%	0/2 = 0 %	3/20 = 15 %
Besserung	2/22 = 9,1%	0/2 = 0 %	2/20 = 10 %
Weiterh.patholog.	2/22 = 9,1%	0/2 = 0 %	2/20 = 10 %
Postop.supprimiert	3/22 = 13,6%	1/2 = 50 %	2/20 = 10 %
Weiterh.supprimiert	1/22 = 4,5%	0/2 = 0 %	1/20 = 5 %
<u>TRH-Test + PRL</u>			
Weiterh.pos.Stimulat.	4/22 = 18,2%	0/1 = 0 %	4/21 = 19 %
Weiterh.neg.Stimulat.	12/22 = 54,5%	1/1 = 100%	11/21 = 52,4%
Vorh.positiv, nachh.negativ	1/22 = 4,5%	0/1 = 0 %	1/21 = 4,8 %
Vorh.negativ, nachher positiv	5/22 = 22,7%	0/1 = 0 %	5/21 = 23,8%
<u>OGTT (Blutzucker)</u>			
Weiterhin normal	5/21 = 23,8%	0/4 = 0 %	5/17 = 29,4%
Weiterhin patholog.	7/21 = 33,3%	3/4 = 75 %	4/17 = 23,5%
Weiterhin flach	3/21 = 14,3%	1/4 = 25 %	2/17 = 11,8%
Verschlechterung	1/21 = 4,8%	0/4 = 0 %	1/17 = 5,9%
Besserung	4/21 = 19 %	0/4 = 0 %	4/17 = 23,5%
Vorh.normal, nachher flach	1/21 = 4,8%	0/4 = 0 %	1/17 = 5,9%
<u>OGTT (Insulin)</u>			
Weiterhin normal	3/10 = 30 %	0/0	3/10 = 30 %
Weiterhin erhöht	3/10 = 30 %	0/0	3/10 = 30 %
Vorh.normal, nachh.erniedrigt = Verschlechterung	1/10 = 10 %	0/0	1/10 = 10 %
Vorher erniedrigt, nachher normal = Besserung	1/10 = 10 %	0/0	1/10 = 10 %
Vorher normal, nachher erhöht = Verschlechterung	1/10 = 10 %	0/0	1/10 = 10 %
Vorher erhöht, nachher normal = Besserung	1/10 = 10 %	0/0	1/10 = 10 %
<u>Cortisol (IHT)</u>			
Weiterh.normal	13/17 = 76,5%	1/3 = 33,3%	12/14 = 85,7%
Weiterh.erniedr.	2/17 = 11,8%	1/3 = 33,3%	1/14 = 7,1%
Vorh.erniedr., nachher normal	2/17 = 11,8%	1/3 = 33,3%	1/14 = 7,1%

abelle 18: Endokrinologische Ergebnisse n a c h Bromocriptin-Therapie.

ad T_4/T_3 ⁺ - Normalwerte sind z.T. durch Substitutions-
therapie mit Schilddrüsenhormonen bedingt.

	<u>Insgesamt</u>	<u>Bromocriptin</u>		<u>Bromocriptin</u>
		nach t.f.-Op.	nach t.s.-Op.	
<u>PRL</u>				
weiterh.erhöht (bis 10 000)	7/26 = 26,9%	0/1	3/14 = 21,4%	4/11 = 36,4%
weiterh.erhöht (über 10 000)	0/26 = 0 %	0/1	0/14 = 0 %	0/11 = 0 %
normalisiert	19/26 = 73,1%	1/1 = 100%	11/14 = 78,6%	7/11 = 63,6%

<u>CTH-Test</u> (Cortisol)				
eiterh. ormal	20/22 = 90,9%	2/3 = 66,7%	11/12 = 91,7%	7/7 = 100%
erschlecht.	2/22 = 9,1%	1/3 = 33,3%	1/12 = 8,3%	0/7
esserung	0/22 = 0 %	0/3 = 0 %	0/12 = 0 %	0/7

<u>HRH-Test</u> (LH)				
eiterh. ormal	8/19 = 42,1%	1/2 = 50%	3/12 = 25 %	4/5 = 80 %
erschlecht.	2/19 = 10,5%	0/2	2/12 = 16,7%	0/5 = 0 %
esserung	3/19 = 15,8%	0/2	3/12 = 25 %	0/5 = 0 %
eiterhin ath.erniedr.	5/19 = 26,3%	1/2 = 50%	4/12 = 33,3%	0/5 = 0 %
eiterhin rhöht	1/19 = 5,3%	0/2	0/12 = 0 %	1/5 = 20 %

<u>GH</u>				
eiterh. ormal	6/20 = 30 %	0/3 = 0 %	2/12 = 16,7%	4/5 = 80 %
erschlecht.	2/20 = 10 %	0/3 = 0 %	2/12 = 16,7%	0/5 = 0 %
esserung	7/20 = 35 %	2/3 = 66,7%	4/12 = 33,3%	1/5 = 20 %
eiterh. atholog.	4/20 = 20 %	0/3 = 0 %	4/12 = 33,3%	0/5 = 0 %
eiterhin rhöht	1/20 = 5 %	1/3 = 33,3%	0/12 = 0 %	0/5 = 0 %

Fortsetzung Tabelle 18 -

	<u>Insgesamt</u>	<u>Bromocriptin</u>	<u>Bromocriptin</u>
		nach t.f.-Op.	nach t.s.-Op.
T_4/T_3^+			
weiterh. normal	25/28 = 89,3%	2/4 = 50%	14/15 = 93,3%
weiterh. erniedrigt	1/28 = 3,6%	1/4 = 25%	0/15 = 0 %
vorh.normal, nachh.erniedr.	2/28 = 7,1%	1/4 = 25%	1/15 = 6,7%
vorh.erniedr., nachh.normal	0/28 = 0 %	0/4 = 0%	0/15 = 0 %

<u>TRH-Test</u> (TSH)			
weiterh. normal	12/22 = 54,5%	1/1 = 100%	7/13 = 53,8%
Verschlecht.	1/22 = 4,5%	0/1 = 0 %	1/13 = 7,7%
Besserung	2/22 = 9,1%	0/1 = 0 %	2/13 = 15,4%
weiterh. erniedrigt	2/22 = 9,1%	0/1 = 0 %	2/13 = 15,4%
nicht mehr supprimiert	2/22 = 9,1%	0/1 = 0 %	0/13 = 0 %
post Therapie supprimiert	2/22 = 9,1%	0/1 = 0 %	1/13 = 7,7%
weiterh. supprimiert	1/22 = 4,5%	0/1 = 0 %	0/13 = 0 %

<u>TRH-Test + PRL</u>			
weiterh.posit. Stimulation	4/24 = 16,7%	0/1 = 0 %	2/14 = 14,3%
weiterh.negat. Stimulation	14/24 = 58,3%	1/1 = 100%	8/14 = 57,1%
vorh.posit., nachh.negat.	0/24 = 0 %	0/1 = 0 %	0/14 = 0 %
vorh.negat., nachh.posit.	6/24 = 25 %	0/1 = 0 %	4/14 = 28,6%

F o r t s e t z u n g Tabelle 18 -

	<u>Insgesamt</u>	<u>Bromocriptin</u>		<u>Bromocriptin</u>
		nach t.f.-Op.	nach t.s.-Op.	
<u>FTT (Blutzucker)</u>				
riterh.normal	5/16 = 31,3%	0/3 = 0 %	3/11 = 27,3%	2/2 = 100 %
iterhin				
thologisch	6/16 = 37,5%	3/3 = 100%	3/11 = 27,3%	0/2 = 0 %
iterh.flach	1/16 = 6,3%	0/3 = 0 %	1/11 = 9,1%	0/2 = 0 %
rh.normal, chh.pathol. Verschlecht.	1/16 = 6,3%	0/3 = 0 %	1/11 = 9,1%	0/2 = 0 %
rh.pathol., chh.normal Besserung	2/16 = 12,5%	0/3 = 0 %	2/11 = 18,2%	0/2 = 0 %
rh.normal, chh.flach	1/16 = 6,2%	0/3 = 0 %	1/11 = 9,1%	0/2 = 0 %
<u>FTT (Insulin)</u>				
riterh.normal	1/5 = 20 %		1/5 = 20 %	
iterh.erhöht	2/5 = 40 %		2/5 = 40 %	
rh.normal, chh.erniedr. Verschlecht.	0/5 = 0 %			
rh.erniedr., chh.normal Besserung	1/5 = 20 %		1/5 = 20 %	
rh.erhöht, chh.normal Besserung	0/5 = 0 %		0/5 = 0 %	
rh.normal, chh.erhöht Verschlecht.	1/5 = 20 %		1/5 = 20 %	
<u>rtisol (IHT)</u>				
iterh.normal	12/16 = 75 %	1/3 = 33,3%	8/9 = 88,9%	3/4 = 75 %
iterh.ernied.	1/16 = 6,3 %	1/3 = 33,3%	0/9 = 0 %	0/4 = 0 %
esserung	3/16 = 18,8%	1/3 = 33,3%	1/9 = 11,1%	1/4 = 25 %

Bei einer Patientin war der PRL-Wert schon postoperativ normalisiert, sie bekam nur 1 Monat Bromocriptin (B.G.).

Bei 2 Patientinnen war die Bromocriptin-Therapie schon vor der Operation erfolgt. Bei beiden Normalisierung der PRL-Spiegel (H.A., S.E.).

Tabelle 19: Klinische und endokrinologische Ergebnisse nach Rezidivtherapie (nach Zweitoperation). Es wurden alle Patientinnen mit einer bzw. mehrfacher Rezidivtherapie, z.T. kombiniert mit Cryotherapie und/oder Bestrahlung, zusätzlich mit Bromocriptin behandelt.

A) K L I N I K

<u>Amenorrhoe</u>	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Op.</u>	<u>t.s.-Op.</u>	+ BC
Persistierend	5/5 = 100 %	2/2 = 100 %	3/3 = 100 %	
<u>Menopause</u>	2/7 = 28,6%	1/3 = 33,3%	1/4 = 25 %	
<u>Galaktorrhoe</u> (postop.)				
Persistierend	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%	
Besserung	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%	
Normalisierung	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%	
<u>nach Bromocriptin</u>				
Besserung	1/3 = 33,3%		1/3 = 33,3%	

Gravidität: Bei keiner der Patientinnen, die mehrfach operiert wurden, trat eine Schwangerschaft ein.

Chiasmasyndrom

Persistierend	1/6 = 16,7%		1/3 = 33,3%
Besserung	1/6 = 16,7%		1/3 = 33,3%
Verschlechterung	4/6 = 66,6%	3/3 = 100 %	1/3 = 33,3%

HVL-Insuffizienz

Total	6/7 = 85,7%	3/3 = 100 %	3/4 = 75 %
Nicht vorhanden	1/7 = 14,3%		1/4 = 25 %

HHL-Insuffizienz

	3/7 = 42,9%	1/3 = 33,3%	2/4 = 50 %
--	-------------	-------------	------------

B) E N D O K R I N O L O G I E

hPRL (nach Zweitoperation)

Weiterhin erhöht
(bis 10 000) 2/7 = 28,6%

Weiterhin erhöht
(über 10 000) 5/7 = 71,4%

hPRL (nach zusätzlicher Bromocriptin-Therapie)

Weiterhin erhöht
(bis 10 000) 2/5 = 40 %

Weiterhin erhöht
(über 10 000) 1/5 = 20 %

Normalisierung 2/5 = 40 %

Fortsetzung Tabelle 19 -

	<u>Insgesamt</u>	<u>t.f.-Op.</u>	<u>t.s.-Op.</u>	<u>+</u>	<u>BC</u>
<u>ACTH-Test (Cortisol)</u>					
Weiterh.patholog.	3/7 = 42,9%	2/3 = 66,7%	1/4 = 25 %		
Verschlechterung	1/7 = 14,3%	1/3 = 33,3%			
Weiterh.normal	3/7 = 42,9%		3/4 = 75 %		
<u>LRH-Test (LH)</u>					
Weiterh.erniedr.	2/4 = 50 %	} 100% 0/1 = 0 %	2/3 = 66,7%		
Weiterh.nicht meßb.	2/4 = 50 %		1/3 = 33,3%		
<u>hGH</u>					
Weiterh.erhöht	1/5 = 20 %	1/2 = 50%	0/3 = 0 %		
Weiterh.normal	1/5 = 20 %		1/3 = 33,3%		
Weiterh.nicht meßb.	1/5 = 20 %		1/3 = 33,3%		
Verschlechterung	2/5 = 40 %	1/2 = 50%	1/3 = 33,3%		
<u>T₃/T₄ ⁺⁾</u>					
Normal (vor u.nach Therap.)	3/6 = 50 %	1/3 = 33,3%	2/3 = 66,7%		
Besserung	3/6 = 50 %	2/3 = 66,7%	1/3 = 33,3%		
⁺⁾ Alle dieser Patientinnen bekamen eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen.					
<u>TRH-Test (TSH)</u>					
Weiterh.supprim.	1/5 = 20 %	1/2 = 50 %			
Besserung	2/5 = 40 %	1/2 = 50 %	1/3 = 33,3%		
Vorher erhöht, nachher supprim.	1/5 = 20 %		1/3 = 33,3%		
Vorher normal, nachher supprim.	1/5 = 20 %		1/3 = 33,3%		
<u>TRH-Test + PRL</u>					
Vorh.und nachher neg.Stimulation	3/4 = 75 %	2/2 = 100 %	1/2 = 50 %		
Vorher positiv, nachh.neg.Stim.	1/4 = 25 %		1/2 = 50 %		
<u>OGTT (Blutzucker)</u>					
Weiterh.pathol.	3/4 = 75 %	1/1 = 100 %	2/3 = 66,7%		
Weiterh.normal	1/4 = 25 %		1/3 = 33,3%		
<u>OGTT (Insulin)</u>					
Weiterh.erhöht	2/3 = 66,7%	1/1 = 100 %	1/2 = 50 %		
Weiterh.normal	1/3 = 33,3%		1/2 = 50 %		
<u>Cortisol (IHT)</u>					
Weiterh.erniedr.	1/2 = 50 %		1/2 = 50 %		
Weiterh.normal	1/2 = 50 %		1/2 = 50 %		

Tabelle 20 : Vergleich zwischen den endokrinologischen Ergebnissen
nach Operation und nach medikamentöser Therapie.
 Die besseren Ergebnisse sind jeweils unterstrichen.

	<u>Operation</u>		<u>Bromocriptin</u>		
	t.f.-Op.	t.s.-Op.	t.f.-Op.	t.s.-Op.	nur BC
<u>ACTH-Test</u> (Cortisol)					
Weiterh.normal	50	78,3% 84,2	66,7	90,9% 91,7	100
Besserung		0		0	
Verschlechterung	50	17,4% 10,5	33,3	9,1% 8,3	0
<u>LRH-Test (LH)</u>					
Weiterh.normal	33,3	28,6% 27,8	50	42,1% 25	80
Besserung	0	19 % 22,2	0	15,8% 25	0
Verschlechterung	33,3	23,8% 22,2	0	10,5% 16,7	0
Weiterh.pathol.		28,6%	50	26,3% 33,3	0
<u>hGH</u>					
Weiterh.normal	0	17,4% 21,1	0	30 % 16,7	80
Besserung	50	30,4% 26,3	66,7	35 % 33,3	20
Verschlechterung	0	8,7% 10,5	0	10 % 16,7	0
Weiterh.pathol.	25	39,1% 42,1	0	20 % 33,3	0
Weiterh.ernhöht	25	4,3% 0	33,3	5 % 0	0
<u>T₄ / T₃</u>					
Weiterh.normal	40	74,1% 81,8	50	89,3% 33,3	100
Besserung	20	7,4% 4,6		0 %	
Weiterh.erniedr.	20	3,7 0	25	3,6% 0	0
Verschlechterung	20	14,8% 13,6	25	7,1% 6,7	0

Fortsetzung Tabelle 20 -

	<u>Operation</u>		<u>Bromocriptin</u>		
	t.f.-Op.	t.s.-Op.	t.f.-Op.	t.s.-Op.	nur BC
<u>TRH-Test (TSH)</u>					
Weiterh.normal	50	50%	100	$\frac{54,5\%}{53,8}$	50
Besserung	0	$\frac{9,1\%}{10}$	0	$\frac{9,1\%}{15,4}$	0
Verschlechterung	0	$\frac{13,6\%}{15}$	0	$\frac{4,5\%}{7,7}$	0
Weiterh.pathol.	0	$\frac{9,1\%}{10}$	0	$\frac{9,1\%}{15,4}$	0
<u>TRH-Test + PRL</u>					
Weiterh.pos.St.	0	$\frac{18,2\%}{19}$	0	$\frac{16,7\%}{14,3}$	22,2
Weiterh.neg.St.	100	$\frac{54,5\%}{52,4}$	100	$\frac{58,3\%}{57,1}$	55,6
Verschlecht. (vorh.pos., dann negativ)	0	$\frac{4,5\%}{4,8}$		$\frac{0\%}{}$	
Besserung	0	$\frac{22,7\%}{23,8}$	0	$\frac{25\%}{28,6}$	22,2
<u>OGTT (Blutzucker)</u>					
Weiterh.normal	0	$\frac{30\%}{30}$	0	$\frac{31,3\%}{27,3}$	100
Besserung	0	$\frac{19\%}{23,5}$	0	$\frac{12,5\%}{18,2}$	0
Weiterh.pathol.	75	$\frac{33,3\%}{23,5}$	100	$\frac{37,5\%}{27,3}$	0
Verschlechterung	0	$\frac{4,8\%}{5,9}$	0	$\frac{6,3\%}{9,1}$	0
<u>OGTT (Insulin)</u>					
Weiterh.normal	0	$\frac{30\%}{30}$	0	$\frac{20\%}{20}$	0
Besserung	0	$\frac{20\%}{20}$	0	$\frac{20\%}{20}$	0
Weiterh.pathol.	0	$\frac{30\%}{30}$	0	$\frac{40\%}{40}$	0
Verschlechterung	0	$\frac{20\%}{20}$	0	$\frac{20\%}{20}$	0

Fortsetzung Tabelle 20 -

	Operation		Bromocriptin		
	t.f.-Op.	t.s.-Op.	t.f.-Op.	t.s.-Op.	nur BC
<u>Cortisol (IHT)</u>					
Weiterh.normal	33,3	<u>76,5%</u>	33,3	75 % 88,9	75
Weiterh.ernied.	33,3	11,8% 7,1	33,3	<u>6,3%</u> 0	0
Besserung	33,3	11,8% 7,1	33,3	<u>18,8%</u> 11,1	25
<u>hPRL</u>					
Weiterh.erhöht (<10 000)	66,7	64 % 63,6	0	26,9% <u>21,4</u>	36,4
Weiterh.erhöht (>10 000)	33,3	12 % 9,1		0	26,9%
normalisiert	0	24 % 27,3	100	<u>73,1%</u> 78,6	63,6

3.5. Abfall der hPRL-Spiegel

3.5.1.

Bei 42 der 50 Patientinnen lag ein PRL-Spiegel vor der Behandlung vor. Nach Erst- bzw. Rezidivoperation waren 37, nach medikamentöser Therapie 33 PRL-Spiegel vorhanden. Diese sind in Abb. 3 dargestellt.

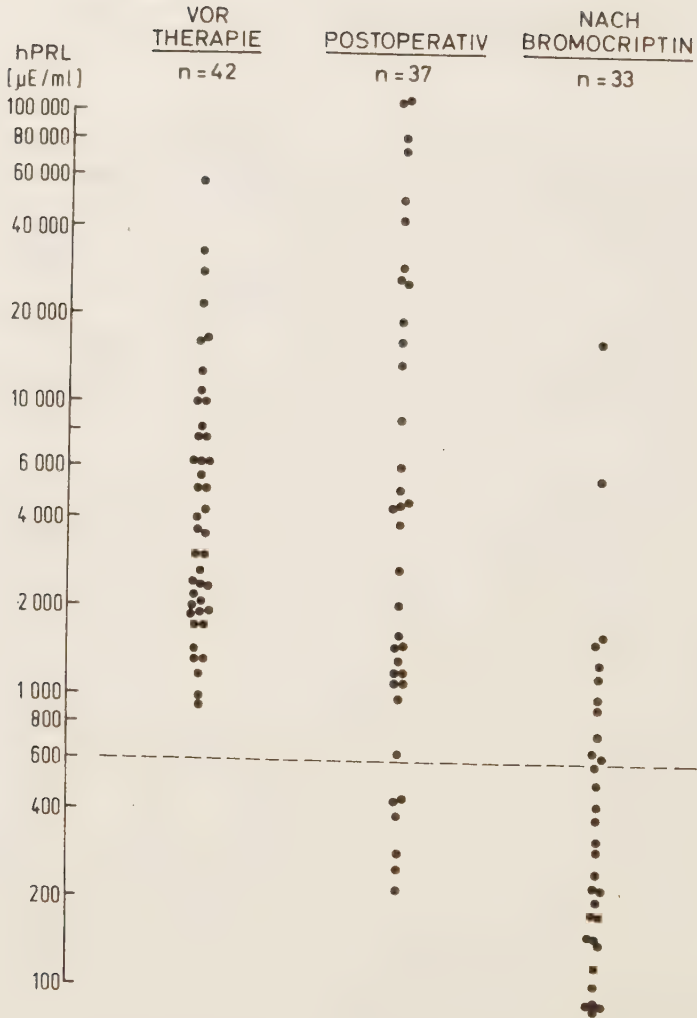


Abb. 3 Prolactinspiegel vor Therapie, nach Operation und nach Bromocriptin-Therapie
Der Normalbereich geht bis 600 $\mu\text{E/ml}$.

3.5.1.1. hPRL nach Operation

Bei 25 der operierten Patientinnen sind die Prolactin-spiegel vor und nach der ersten Operation gemessen worden. Darunter fand sich bei 6 Patientinnen eine Senkung des PRL-Wertes in den Normbereich (24 %), d.h. unter 600 μ E/ml. Alle diese Patientinnen waren auf t.s.Wege operiert worden (s. a. Tab. 7, Tab. 17).

Bei den 3 t.f.operierten Patientinnen fiel der PRL-Wert in zwei Fällen unter 10.000, in einem Fall nicht unter 10.000 μ E/ml ab.

Bei 7 Patientinnen mußten eine oder zwei Rezidivoperationen vorgenommen werden. Es konnte aber bei keiner von diesen Patientinnen eine Normalisierung von PRL erreicht werden. 5 von 7 hatten postoperativ PRL-Werte über 10.000 (71,4%). Die Ergebnisse bei t.f.Operationen waren wiederum deutlich schlechter (s.a. Tab. 8, Tab. 19).

3.5.1.2. hPRL nach medikamentöser Behandlung

Bei 26 der Patientinnen mit Bromocriptin-Therapie wurden die PRL-Werte vor und nach der Einnahme des Medikaments gemessen.

In 19 von 26 Fällen konnte durch die (alleinige oder zusätzliche) BC-Therapie eine Normalisierung des Prolactins im Serum erzielt werden (73,1 %) (Tab. 7, Tab. 18) (Abb. 4).

Während bei den Patientinnen mit Rezidivbehandlung die PRL-Werte nach Zweitoperation in 100 % z.T. exzessiv erhöht blieben (s.o.), konnten sie durch zusätzliche BC-Therapie in 40 % (2/5) in den Normbereich, in 40 % (2/5) auf Werte um 1.500 gesenkt werden. Bei 1 von diesen Patientinnen blieb der PRL-Spiegel mit 16.320 weiterhin über 10.000 erhöht (Tab. 8, Tab. 19).

3.5.1.3. hPRL nach Bestrahlung

In keinem Fall konnte durch Bestrahlung eine zufriedenstellende PRL-Senkung erreicht werden. Die meisten Patientinnen wurden nach Bestrahlung jedoch nur über wenige Monate beobachtet, sodaß noch kein endgültiges Urteil über die Wirksamkeit dieser Therapieart zu fällen ist.

3.5.2. Kriterien eines befriedigenden PRL-Abfalles

Die Möglichkeit, eine Senkung der Prolactin-Spiegel in den Normbereich zu erzielen (auf Werte unter 600 μ E/ml bzw. unter 30 ng/ml), hängt neben der Radikalität des operativen Eingriffs in einem entscheidenden Maße auch vom hPRL-Wert vor der Behandlung ab. (Siehe auch Tab.21 und 22.)

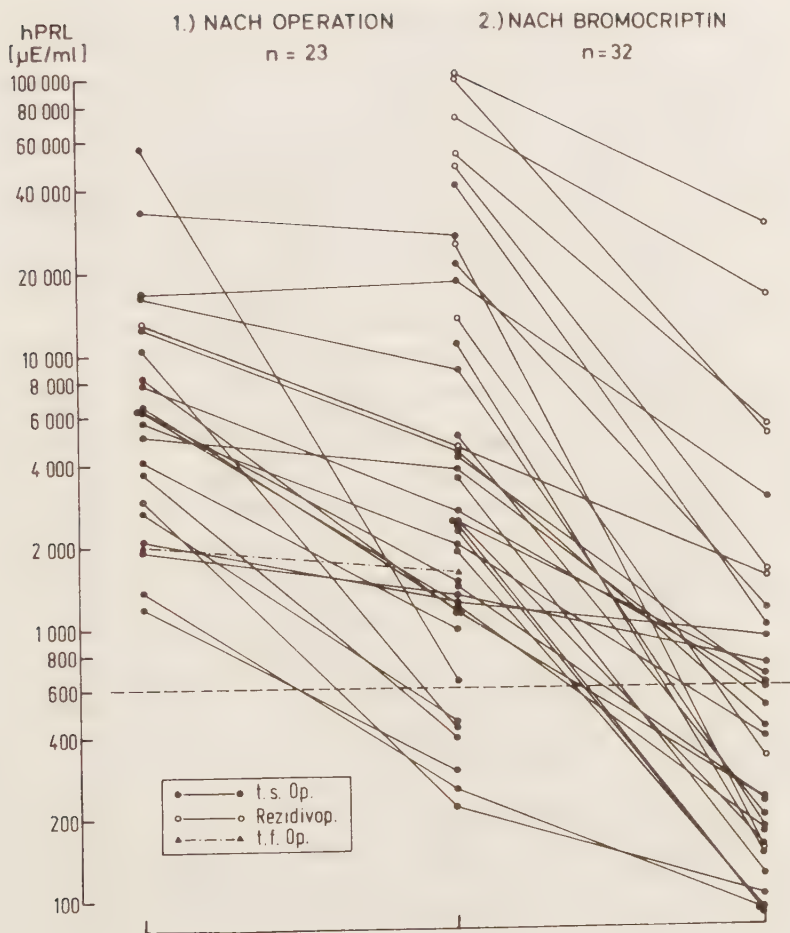


Abb. 4 Abfall der Prolactinspiegel
1.) Nach Operation
2.) Nach Bromocriptin

3.5.2.1. hPRL postoperativ

a) PRL präoperativ $> 10.000 \mu\text{E/ml}$

Bei 2 von 23 t.s. operierten Patientinnen blieb der postoperative PRL-Spiegel über 10.000 erhöht, bei 2 fiel er auf Werte zwischen 5.000 und 10.000, bei 3 zwischen 600 und 5.000 ab. Bei 1 Patientin konnte er allein durch Operation in den Normbereich gesenkt werden (W.G.) (Aufgrund der Radikalität der Operation war eine Patientin postoperativ total HVL-insuffizient bei befriedigender hPRL-Senkung: H.C., PRL präop. 56.566, postop. 640.)

b) PRL präoperativ zwischen 5.000 und 10.000 $\mu\text{E/ml}$

Bei 7 von 23 t.s. operierten Patientinnen wurde ein postoperativer PRL-Wert zwischen 600 und 5.000 erreicht.

c) PRL präoperativ $< 5.000 \mu\text{E/ml}$

5 Patientinnen von dieser Gruppe hatten nach der ersten Operation noch PRL-Werte über 600 (3 t.s., 2 t.f. operiert), 5 unter 600 $\mu\text{E/ml}$ (alle t.s. operiert).

3.5.2.2. hPRL nach BC

a) PRL vor BC $> 10.000 \mu\text{E/ml}$

2 Patientinnen reagierten auf BC-Therapie mit einem nur geringen PRL-Abfall: PRL bei diesen weiterhin über 10.000 erhöht (diese Patientinnen zählten zu den mehrfach operierten).

Bei 1 Patientin lag der PRL-Wert nach BC zwischen 5000 und 10.000 (mehrfach operiert), bei 4 Patientinnen (1 t.s., 2 mehrfach operiert, 1 nur BC-Therapie) zwischen 600 und 5.000, bei 2 (mehrfach operiert) im Normbereich.

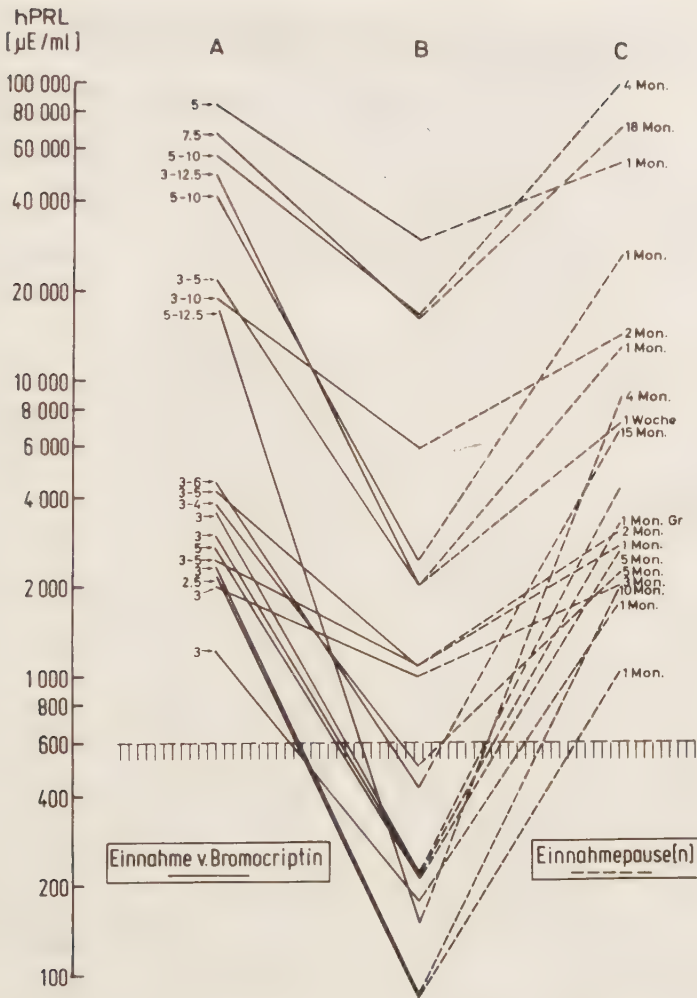


Abb. 5 A = Prolactinspiegel vor Einnahme von Bromocriptin
 B = Prolactinspiegel nach Einnahme von Bromocriptin
 C = Prolactinspiegel nach Einnahmepause(n)
 Zahlen unter A: Bromocriptindosis in mg
 Zahlen unter C: Dauer der Einnahmepausen
 Gr. = Gravidität
 n = Zahl der Patientinnen (= 19)

Tabelle 21 A: Klinische und endokrinologische Befunde bei Patientinnen mit postoperativen Prolactinspiegeln über 5000 μ E/ml (13/34 = 38,2%)

Vor dem Querstrich steht die Anzahl der Patientinnen, die den entsprechenden Befund aufweisen bzw. bei denen er sich normalisiert, gebessert oder verschlechtert hat, bzw. persistiert ist, dahinter die Zahl der Fälle, die den Befund hätten haben können.

P = Persistieren des Befundes

N = Normalisierung des Befundes

B = Besserung des Befundes

V = Verschlechterung des Befundes

p = pathologisch

n = normal

<u>Amenorrhoe</u>	10/13 = 76,9%
P	10/10 = 100 %
N	0/10 = 0 %
<u>Menopause</u>	3/13 = 23,1%
<u>Gravidität</u>	0/10 = 0 %
<u>Chiasmasyndrom</u>	9/13 = 69,2%
P	3/9 = 33,3%
B	2/9 = 22,2%
V	4/9 = 44,4%

<u>Galaktorrhoe</u>	7/13 = 53,8%
P	3/7 = 42,9%
N	1/7 = 14,3%
B	1/7 = 14,3%
Erst postop. aufgetreten	1/7 = 14,3%
Bereits vor Therapie ver- siegt	1/7 = 14,3%

<u>ACTH</u>	
P	5/13 = 38,5%
n	8/13 = 61,5%
<u>LH</u>	
P	10/13 = 76,9%
n	3/13 = 23,1%
<u>hGH</u>	
P	9/13 = 69,2%
n	3/13 = 23,1%
erhöht	1/13 = 7,7%
<u>TSH</u>	
nicht meßbar	8/11 = 72,7%
n	2/11 = 18,2%
erniedrigt	1/11 = 9,1%

<u>T₄/T₃</u>	
P	2/13 = 15,4%
n	11/13 = 84,6%
<u>OGTT (Blutzucker)</u>	
P	5/12 = 41,7%
n	6/12 = 50 %
flach	1/12 = 8,3%
<u>OGTT (Insulin)</u>	
n	4/7 = 57,1%
erhöht	3/7 = 42,9%
<u>Cortisol (IHT)</u>	
P	3/9 = 33,3%
n	6/9 = 66,7%

Tabelle 21 B: Klinische und endokrinologische Befunde bei Patientinnen mit postoperativen Prolactinspiegeln zwischen 5000 und 600 μ E/ml (15/34 = 44,1%)

Erklärung siehe Tabelle 21 A.

<u>Amenorrhoe</u>	13/15 = 86,7%	<u>Galaktorrhoe</u>	13/15 = 86,7%
P	12/13 = 92,3%	P	8/13 = 61,5%
N	0/13 = 0 %	N	2/13 = 15,4%
Graviditas	1/13 = 7,7%	B	3/13 = 23,1%

<u>Gravidität</u>	0/14 = 0 %
<u>Menopause</u>	1/15 = 6,7%
Periode normal	1/15 = 6,7%
<u>Chiasmasyndrom</u>	5/15 = 33,3%
P	4/5 = 80 %
B	1/5 = 20 %
V	0/5 = 0 %

<u>ACTH</u>		<u>T₄/T₃</u>	
P	2/12 = 16,7%	P	4/14 = 28,6%
n	10/12 = 83,3%	n	10/14 = 71,4%
<u>LH</u>		<u>OGTT (Blutzucker)</u>	
P	5/11 = 45,5%	p	4/9 = 44,4%
n	6/11 = 54,5%	n	3/9 = 33,3%
<u>hGH</u>		flach	2/9 = 22,2%
P	5/13 = 38,5%	<u>OGTT (Insulin)</u>	
n	8/13 = 61,5%	n	2/5 = 40 %
erhöht	0/13 = 0 %	erhöht	3/5 = 60 %
<u>TSH</u>		<u>Cortisol (IHT)</u>	
n	9/12 = 75 %	P	2/12 = 16,7%
erniedrigt	3/12 = 25 %	n	10/12 = 83,7%

Tabelle 21 C: Klinische und endokrinologische Befunde bei Patientinnen mit postoperativen Prolactinspiegeln im Normbereich (6/34 = 17,6%)

Erklärungen siehe Tabelle 21 A.

<u>Amenorrhoe</u>	6/6 = 100 %	<u>Galaktorrhoe</u>	6/6 = 100 %
P	3/6 = 50 %	P	0/6 = 0 %
N	3/6 = 50 %	N	1/6 = 16,7 %
		B	5/6 = 83,3 %
	<u>Gravidität</u>	2/6 = 33,3%	
	<u>Chiasmasyndrom</u>	1/6 = 16,7%	
	B	1/1 = 100 %	

<u>ACTH</u>		<u>T₄/T₃</u>	
P	1/6 = 16,7 %	P	0/6 = 0 %
n	5/6 = 83,3 %	n	6/6 = 100 %
<u>LH</u>		<u>OGTT (Blutzucker)</u>	
P	2/5 = 40 %	P	2/6 = 33,3 %
n	3/5 = 60 %	n	3/6 = 50 %
<u>hGH</u>		flach	1/6 = 16,7 %
P	3/6 = 50 %	<u>OGTT (Insulin)</u>	
n	3/6 = 50 %	n	3/5 = 60 %
<u>TSH</u>		erhöht	1/5 = 20 %
nicht meßbar	1/6 = 16,7 %	erniedrigt	1/5 = 20 %
n	4/6 = 66,7 %	<u>Cortisol (IHT)</u>	
erniedrigt	1/6 = 16,7 %	P	0/5 = 0 %
		n	5/5 = 100 %

Tabelle 22 A: Klinische und endokrinologische Befunde bei Patientinnen mit Prolactinspiegeln über 5000 μ E/ml nach Bromocriptin-Therapie (3/33 = 9,1%)

<u>Amenorrhoe</u>	2/3 = 66,7%	<u>Galaktorrhoe</u>	1/3 = 33,3%
persistierend	2/2 = 100 %	Besserung	1/1 = 100 %
<u>Menopause</u>	1/3 = 33,3%		
<u>Gravidität</u>	0/2 = 0 %		
<u>Chiasmasyndrom</u>	3/3 = 100 %		
persistierend	1/3 = 33,3%		
Verschlechterung	2/3 = 66,7%		

<u>ACTH:</u>		<u>T₄ / T₃:</u>	
persistierend	1/3 = 33,3%	persistierend	1/3 = 33,3%
normal	2/3 = 66,7%	normal	2/3 = 66,7%
<u>LH:</u>		<u>OGTT (Blutzucker):</u>	
persistierend	3/3 = 100%	persistierend	1/2 = 50 %
		normal	1/2 = 50 %
<u>hGH:</u>		<u>OGTT (Insulin) :</u>	
persistierend	2/3 = 66,7%	normal	1/1 = 100 %
normal	1/3 = 33,3%		
<u>TSH:</u>		<u>Cortisol (IHT) :</u>	
erniedrigt	1/3 = 33,3%	persistierend	1/2 = 50 %
normal	1/3 = 33,3%	normal	1/2 = 50 %
erhöht	1/3 = 33,3%		

Tabelle 22 B: Klinische und endokrinologische Befunde
bei Patientinnen mit Prolactinspiegeln
zwischen 5000 und 600 mU/ml
nach Bromocriptin -
Therapie (11/33 = 33,3%)

<u>Amenorrhoe</u>	10/11 = 90,9%	<u>Galaktorrhoe</u>	10/11 = 90,9%
persistierend	6/10 = 60 %	persistierend	2/10 = 20 %
normal	4/10 = 40 %	normal	3/10 = 30 %
		Besserung	4/10 = 40 %
		erst postop.	
		aufgetreten	1/10 = 10 %
	<u>Gravidität</u>	3/11 = 18,2%	
	<u>Chiasma-</u>		
	<u>syndrom</u>	0/11 = 0 %	

ACTH:

persistierend	1/8 = 12,5%
normal	7/8 = 87,5%

T₄ / T₃ :

persistierend	2/11 = 18,2%
normal	9/11 = 81,8%

LH:

persistierend	3/7 = 42,9%
normal	3/7 = 42,9%
erhöht	1/7 = 14,3%

OGTT (Blutzucker) :

persistierend	4/7 = 57,1%
normal	2/7 = 28,6%
flach	1/7 = 14,3%

hGH:

persistierend	2/7 = 28,6%
normal	5/7 = 71,4%

OGTT (Insulin) :

erhöht	3/4 = 75 %
normal	1/4 = 25 %

TSH:

nicht meßbar	3/8 = 37,5%
normal	3/8 = 37,5%
erniedrigt	2/8 = 25 %

Cortisol (IHT) :

persistierend	1/6 = 16,7%
normal	5/6 = 83,3%

Tabelle 22 C: Klinische und endokrinologische Befunde
bei Patientinnen mit Prolactinspiegeln
im Normbereich nach Bromocriptin-
Therapie (19/33 = 57,6 %)

<u>Amenorrhoe</u>	18/19 = 94,7%	<u>Galaktorrhoe</u>	13/17 = 76,5%
persistierend	5/18 = 27,8%	persistierend	1/13 = 7,7%
normal	13/18 = 72,2%	normal	11/13 = 84,6%
		Besserung	1/13 = 7,7%
<u>Menopause</u>	1/19 = 5,3%		
<u>Gravidität</u>	3/18 = 16,7%		
<u>Chiasmasyndrom</u>	6/19 = 31,6%		
persistierend	2/6 = 33,3%		
Verschlechterung	2/6 = 33,3%		
Besserung	2/6 = 33,3%		

<u>ACTH:</u>		<u>T₄ / T₃ :</u>	
persistierend	2/16 = 12,5%	persistierend	2/18 = 11,1%
normal	14/16 = 87,5%	normal	16/18 = 88,9%
<u>LH:</u>		<u>OGTT (Blutzucker):</u>	
persistierend	7/16 = 43,8%	persistierend	4/10 = 40 %
normal	9/16 = 56,2%	normal	5/10 = 50 %
		flach	1/10 = 10 %
<u>hGH:</u>		<u>OGTT (Insulin) :</u>	
persistierend	6/15 = 40 %	erhöht	3/3 = 100 %
normal	8/15 = 53,3%		
erhöht	1/15 = 6,7%		
<u>TSH:</u>		<u>Cortisol (IHT) :</u>	
nicht meßbar	2/16 = 12,5%	persistierend	1/14 = 7,1%
normal	13/16 = 81,2%	normal	13/14 = 92,9%
erniedrigt	1/16 = 6,3%		

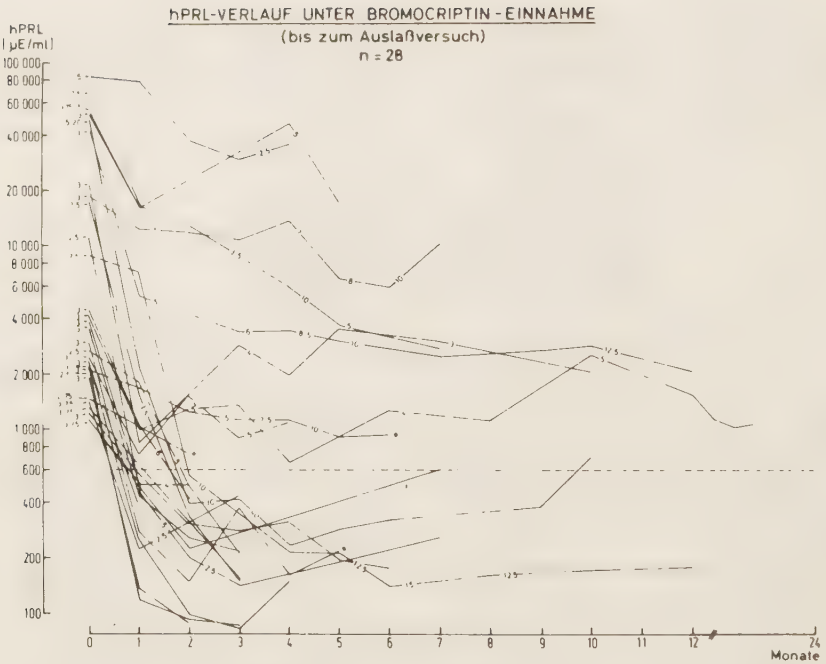


Abb. 6 hPRL-Verlauf unter Bromocriptin-Einnahme
Zahlen vor und in den Kurven = Bromocriptin-
dosis in mg

* = Graviditas

b) PRL vor BC zwischen 5.000 und 10.000 μ E/ml

Bei 2 Patientinnen (beide t.s.operiert) war eine PRL-Senkung in den Normbereich möglich.

c) PRL vor BC-Therapie zwischen 600 und 5.000 μ E/ml

Über der Normgrenze erhöht blieben die PRL-Spiegel von 7 Patientinnen (1 zweimal t.s.operiert, 3 t.s.operiert, 2 nur BC-behandelt), normalisiert wurden die PRL-Werte bei 14 Patientinnen.

(Siehe auch Abb. 5 und 6.)

3.6.

Kasuistik

Im folgenden Kapitel werden Krankheitsverläufe, klinische und endokrinologische Befunde sowie Therapie von 3 Patientinnen aus dieser Arbeit dargestellt (D.P., B.P., B.K.). (Abb. 7, Abb. 8, Abb. 9)

Fall 1

Patientin D.P., 27 Jahre alt (Abb. 7)

Klinische Befunde: Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom mit vergrößerter Sella turcica.

Endokrinologische Untersuchung: Bis auf eine Erhöhung der Prolactinspiegel auf 6.000 $\mu\text{E/ml}$ kein pathologischer Befund. Kein Hinweis auf Ausfälle von Hypophysenvorderlappenfunktionen, kein Gesichtsfeldausfall.

Therapie und Verlauf: Nach Resektion des Hypophysenadenoms auf transssphenoidalem Wege kam es zu einem eindeutigen Abfall, aber nicht zur Normalisierung der PRL-Spiegel. Die Galaktorrhoe bestand in verminderter Form, die Amenorrhoe unverändert fort. Nach Therapie mit Bromocriptin kam es zu einem Sistieren der Galaktorrhoe sowie zu einem Auftreten normaler ovulatorischer Zyklen. Nach Absetzen der Prolactin-inhibitorischen Therapie traten Galaktorrhoe sowie Amenorrhoe wiederum auf.

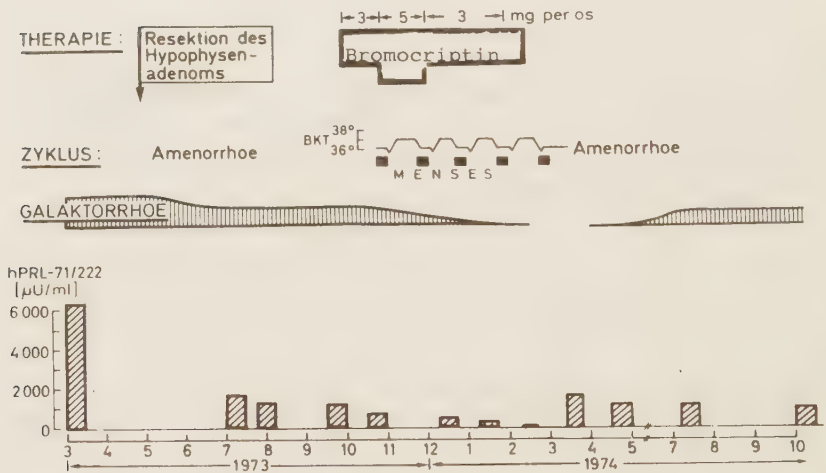


Abb. 7 Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom mit Prolactin produzierendem Hypophysentumor (siehe Text - Fall 1)
BKT = Basalkörpertemperatur

Fall 2

Patientin B.P., 24 Jahre alt (Abb. 8)

Klinische Befunde: Galaktorrhoe und Amenorrhoe mit geringgradiger Vergrößerung der Sella turcica. Endokrinologische Untersuchung: Bis auf deutliche Erhöhung der PRL-Spiegel auf 3.000 $\mu\text{E/ml}$ kein auffälliger Befund. Ausfälle von Hypophysenvorderlappen-Partialfunktion: LH und hGH erniedrigt. Normale Gesichtsfelder. Pneumenzephalographisch kein Hinweis auf Anhebung der basalen Cisterna.

Therapie und Verlauf: Wegen Kinderwunsch wurde anfangs auf eine Hypophysektomie verzichtet und die Patientin mit Bromocriptin behandelt. Darauf kam es zum Sistieren der Galaktorrhoe und zu normalen ovulatorischen Zyklen, gefolgt von einer komplikationslosen Schwangerschaft. Auf Grund der vermehrten Oestrogensekretion stiegen die Prolactinspiegel nach Absetzen von Bromocriptin sehr steil an, ohne daß sich röntgenologisch oder ophthalmologisch ein Hinweis auf Tumorwachstum ergab. Da die Prolactinspiegel nicht auf ihren ursprünglichen Wert abfielen, erfolgte 4 Monate nach der Entbindung die transsphenoidale Adenomresektion. Anschließend wurden die immer noch erhöhten Prolactinspiegel durch erneute Bromocriptin-Therapie wieder normalisiert.

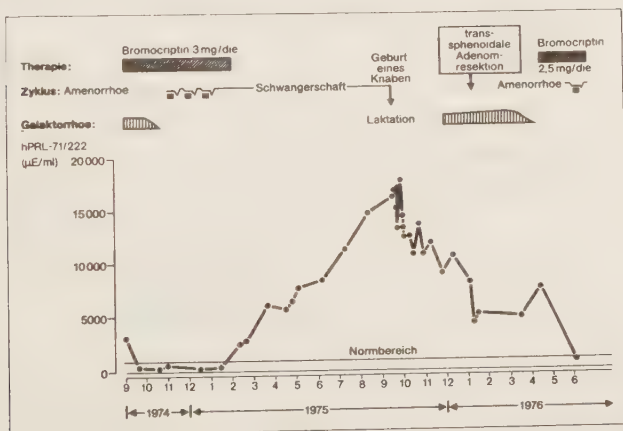


Abb. 8 Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom mit Prolactinom ohne wesentliche Vergrößerung der Sella bei einer 24-jährigen Patientin (siehe Text - Fall 2)

Fall 3

Patientin B.K., 32 Jahre alt (Abb. 9)

Klinische Befunde: Amenorrhoe ohne Galaktorrhoe.

Röntgenologisch: Vergrößerung der Sella mit rechtstemporalen Gesichtsfelddefekt.

Endokrinologische Untersuchung: Hyperprolactinämie (12.000 μ E/ml) sowie Verminderung der Wachstumshormon-, LH- und TSH-Sekretion.

Therapie und Verlauf: Nach transsphenoidaler Operation persistierende Amenorrhoe, aber Normalisierung des Gesichtsfeldes sowie der Hypophysenvorderlappen-Partialfunktion. Letzteres läßt sich auf die Dekompression des gesunden Hypophysenvorderlappengewebes durch die Tumorentfernung zurückführen.

Durch Bromocriptin Normalisierung der Prolactinspiegel sowie der Ovarialfunktion; Auftreten einer Schwangerschaft, die komplikationslos verlief. Nach erneuter Bromocriptin-Therapie wiederum Normalisierung der Ovarialfunktion mit darauffolgender Schwangerschaft.

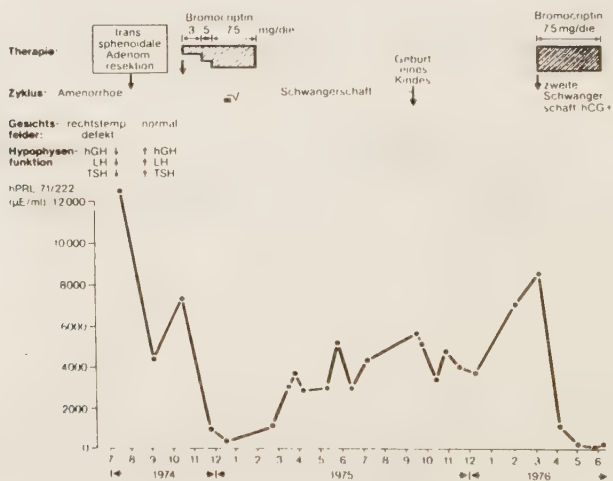


Abb. 9 Amenorrhoe bei Prolactinom mit suprasellärer Extension bei 32-jähriger Patientin (siehe Text - Fall 3)

4. DISKUSSION

Seit seiner Entdeckung vor 7 Jahren hat das Krankheitsbild der Hyperprolactinämie stark an Bedeutung gewonnen und wird immer häufiger diagnostiziert.

Oft liegt ihm als Ursache ein prolactinproduzierender Hypophysentumor zugrunde (andere Ursachen, wie z.B. die Enthemmung des HVL von der die hPRL-Sekretion überwiegend inhibitorischen hypothalamischen Kontrolle, siehe Abb. 2) (63).

Bei der Frau wirkt sich die vermehrte Sekretion von hPRL in einem Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom aus, beim Mann in einem Verlust von Libido und Potenz, wobei hier seltener eine Galaktorrhoe beobachtet wird als bei der Frau (70).

Bei einem Teil der Patientinnen werden normale Regelblutungen gefunden, wobei der Zyklus jedoch anovulatorisch verläuft. Auch bei der Frau kann es zu einem Libidoverlust kommen.

Bei den meisten Patientinnen, deren klinische und endokrinologische Daten in dieser Arbeit ausgewertet wurden, lag die Ursache der Hyperprolactinämie in einem Prolactinom, welches das häufigste endokrin-aktive Hypophysenadenom ist (70).

4.1. Klinische Befunde bei hyperprolactinämischen Patientinnen

Das Krankheitsbild der Hyperprolactinämie wird vorwiegend bei jungen Patientinnen diagnostiziert. Das Durchschnittsalter der Patientinnen bei der Erstuntersuchung in unserer Klinik lag bei 31,5 Jahren. 52 % gehörten der Altersgruppe

von 25 bis 34 Jahren an. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, als vor allem die Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind, und in den meisten Fällen ein Hypogonadismus mit Amenorrhoe oder anovulatorischen Zyklen und damit eine Infertilität für die Erkrankung charakteristisch ist.

90 % der Patientinnen befanden sich im gebärfähigen Alter, wovon wiederum bei 62,2 % ein Kinderwunsch bestand.

94 % der untersuchten Frauen waren amenorrhöisch, 4 % hatten anovulatorische Zyklen, wobei die Amenorrhoe im Mittel 8,3 Jahre vor der Diagnosestellung eingesetzt hatte.

Eine Galaktorrhoe konnte in 76 % der Fälle nachgewiesen werden. Sie war im Durchschnitt 4,8 Jahre vor der Krankheitserkennung aufgetreten. Die Galaktorrhoe wird in vielen Fällen erst durch starken Druck auf das perimamilläre Gewebe provoziert und dadurch erst festgestellt (70).

Bei 43,3 % kam es zuerst zu einer Amenorrhoe, in 40 % zu einem gleichzeitigen Erscheinen der beiden Symptome.

In 88 % der Fälle wurde ein eindeutig pathologischer Sellabefund erhoben, in 4 % wurde der Verdacht auf einen intrasellären Tumor ausgesprochen. Dabei stellt eine normale Konfiguration der Sella turcica keinen Gegenbeweis für einen Hypophysentumor dar, denn bei vielen Patienten sind Mikroprolactinome Ursache für eine pathologisch gesteigerte Prolactinsekretion. So wird eine Hyperprolactinämie sogar am häufigsten mit einer unauffälligen Sella gefunden (idiopathische bzw. funktionelle Hyperprolactinämie) (29, 57).

Es wurden hyperprolactinämische Patientinnen beobachtet, die zunächst eine normale Sellakonfiguration hatten, und bei denen nach etwa zwei Jahren eine Veränderung dieses Befundes kombiniert mit einem Anstieg des Prolactinspiegels eintrat (siehe Fall 2).

30 % der Patientinnen hatten ein Chiasmasyndrom als Hinweis auf eine supraselläre Ausdehnung des prolactinproduzierenden Tumors.

4.2. Endokrinologische Befunde bei hyperprolactinämischen Patientinnen

Ein erhöhter Prolactinspiegel im Serum wird als Hyperprolactinämie bezeichnet.

Bei allen Patientinnen lag der PRL-Wert über der Normgrenze von 600 μ E/ml bzw. 30 ng/ml. Der Durchschnittswert betrug 7562 μ E/ml. Die Höhe des PRL-Spiegels korreliert im allgemeinen mit der Tumorgroße. So wurden bei unseren Patientinnen mit exzessiv hohen Prolactinwerten besonders häufig eine HVL-Insuffizienz und ein Chiasmasyndrom mit entsprechendem Sellabefund gefunden.

Bei Patienten, die neben einer Hyperprolactinämie noch einen weiteren Hormonexzess (z. B. von hGH) aufweisen, ist zwischen einer "echten" autonomen PRL-Sekretion und einer gesteigerten PRL-Ausschüttung infolge einer Hypophysenstielabklemmung bzw. PIF-Hemmung zu unterscheiden. In diesen Fällen spricht man auch von einer "Begleitprolactinämie" (deren Ursache auch endokrininaktive Hypophysentumoren sein können) (70). Dabei steigen die PRL-Werte aber nur bis 5000 μ E/ml an.

Eine Stimulation der PRL-Sekretion kann beim Gesunden in der Regel durch intravenöse Injektion von TRH (200 µg) provoziert werden (54, 63). Bei Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion kommt es zu einer Beeinflussung der TRH-stimulierten PRL-Ausschüttung: Bei Hyperthyreose wurden supprimierte TSH-Spiegel mit geringen hPRL-Anstiegen gemessen, bei Hypothyreose eher überschießende TSH- und PRL-Anstiege.

Bei prolactinproduzierenden Hypophysentumoren besteht die Annahme, daß ein geringer bzw. kein Anstieg von Prolactin nach TRH-Gabe (PRL-Anstieg 30 Min. nach TRH i.v. weniger als 30 % des Basalwertes von PRL) für ein autonomes Tumorwachstum mit exzessiv erhöhten PRL-Spiegeln (63) spricht.

Bei unseren Patientinnen konnte die differentialdiagnostische Verwertbarkeit dieses Tests nicht eindeutig erwiesen werden. (Unter den 8 Patientinnen mit positiver PRL-Stimulation nach TRH i.v. hatte eine Patientin, die zusätzlich an einer Akromegalie litt, einen PRL-Spiegel von 28.350.)

Demgegenüber stellt die Höhe des PRL-Wertes bei der Differentialdiagnose zwischen autonomer und hypothalamischer PRL-Sekretion ein zuverlässiges Kriterium dar (70).

Eine Hemmung der PRL-Sekretion kann durch L-Dopa oder Bromocriptin erfolgen (Der L-Dopa-Test wurde nur bei wenigen Patientinnen durchgeführt.).

Bei allen Patientinnen, bei denen ein Bromocriptin-Be-lastungstest vorgenommen wurde, konnte eine Senkung der PRL-Spiegel erreicht werden (siehe auch Therapie).

Die Gonadotropinsekretion ist bei Patientinnen mit großen Prolactinomen sehr häufig beeinträchtigt. In 16 Fällen von 39 (41 %) fiel der LRH-Test pathologisch im Sinne eines sekundären Hypogonadismus aus (11, 63). 6 von diesen Patientinnen hatten exzessiv erhöhte PRL-Werte über 10.000 $\mu\text{E/ml}$, 3 über 5.000; der Durchschnittswert der übrigen lag bei 2.460.

Die Untersuchung der Wachstumshormon-Sekretion mit den oben beschriebenen Tests ist bei Verdacht auf das Vorliegen eines Hypophysentumors unerlässlich, denn die somatotropen Zellen des HVL sind für ein intrasellär-verdrängendes Tumorwachstum am meisten empfindlich. In der Regel kommt es bereits vor dem Ausfall der Gonadotropine zu einer Beeinträchtigung oder zu einem Ausfall der hGH-Ausschüttung (30, 50, 63). Ein solcher Befund entspricht einer beginnenden HVL-Insuffizienz.

Zur Stimulation der hGH-Sekretion führten wir den Insulin-Hypoglykämietest sowie die Argininbelastung - vereinzelt auch den L-Dopa-Test - durch (30, 39, 50). (Letzterer hat sich jedoch als weniger zuverlässig erwiesen.)

Der IHT ist der stärkste hGH-Provokationstest, da sowohl der Abfall des Blutzuckers als auch der Stress der Hypoglykämie die Sekretion von hGH stimuliert (5, 63).

Eine mangelhafte hGH-Sekretion bzw. ein Ausfall derselben war in 48,8 % der Fälle nachweisbar. Bei den beiden akromegalen Patientinnen waren die Wachstumshormonspiegel in typischer Weise erhöht.

Die HVL-NNR-Achse wurde außer mit dem ACTH-Test mit dem IHT überprüft (5, 63), wobei durch den Stress der Hypoglykämie eine Stimulation erfolgt, was bei intakter NNR wieder eine vermehrte Ausschüttung von Cortisol zur Folge hat (50).

Bei 20 % der Patientinnen (7/35) stieg der Cortisolspiegel als Hinweis auf eine sekundäre NNR-Insuffizienz nur unzureichend oder nicht an - ein Befund, der bereits für eine fortgeschrittene HVL-Insuffizienz in 1/5 der Fälle vor Therapie spricht.

Demgegenüber waren die Cortisolwerte beim ACTH-Test nur in 2,4 % pathologisch, woraus es sich ergibt, daß der IHT ein stärkerer Stimulus für die NNR ist als der ACTH-Test.

Während bei der Akromegalie durch den insulin-antagonistischen Effekt des hGH eine pathologische Glukose-toleranz verursacht werden kann, ist der subklinische Diabetes mellitus bei hyperprolactinämischen Patientinnen durch die diabetogene Wirkung des Prolactins bedingt (31). (Bei den akromegalen Patientinnen wurde mit dem OGTT auch die Supprimierbarkeit von hGH durch Glukosebelastung untersucht.)

Bei den hyperprolactinämischen Patientinnen war ein subklinischer Diabetes mellitus in 46 % der Fälle nachweisbar; eine Hyperinsulinämie mit verzögerter Insulinantwort auf eine Glukosebelastung hatten 36,8 %.

Bei 2 Patientinnen war es bereits zu einem manifesten Diabetes mellitus gekommen, da bei diesen der Insulinpiegel erniedrigt war (10,6 %), wobei als Ursache wahrscheinlich das längere Bestehen der Hyperprolactinämie anzusehen ist.

Die peripheren Schilddrüsenhormone waren nur in 3 Fällen vor Therapie erniedrigt, die TSH-Werte ebenfalls. Eine Patientin hatte eine primäre Hypothyreose mit erhöhten TSH-Spiegeln vor und nach Stimulation mit TRH.

Zusammenfassend ist zu erwähnen, daß 9 von 10 der nur operativ behandelten Patientinnen präoperativ eine HVL-Insuffizienz hatten (90 %) (darunter war eine Patientin mit einer totalen HVL-Insuffizienz). 14 von 17 der Patientinnen mit kombinierter operativer und medikamentöser Therapie (82,4 %) wiesen eine HVL-Insuffizienz auf (davon 5 total); bei den Patientinnen mit rein medikamentöser Behandlung war nur in einem Fall die hGH-Sekretion und der Cortisolanstieg im IHT pathologisch erniedrigt.

4. 3.

THERAPIE DER HYPERPROLACTINÄMISCHEN
PATIENTINNEN

Bei der Therapie der Hyperprolactinämie wird einerseits eine Normalisierung des Prolactinspiegels angestrebt, andererseits muß im Falle eines prolactinproduzierenden Hypophysenadenoms dessen Wachstum mit den Gefahren der Erblindung, des Hirndrucks und eines Panhypophysitismus verhindert werden.

Die Behandlungsmöglichkeiten sind operativ und/oder medikamentös und radiologisch. Als günstigste Operationsmethode hat sich die selektive transsphenoidale Adenomresektion erwiesen, deren Radikalität durch eine zusätzliche Cryotherapie gesteigert werden kann. Diese sollte aber in den Fällen unterbleiben, bei denen ein Kinderwunsch besteht, da durch diese Therapiemaßnahme eine Erhaltung der HVL-Partialfunktionen nicht mehr gewährleistet ist.

An diagnostischen Schritten sollten bei jeder Patientin mit einer Hyperprolactinämie eine orthograd eingestellte seitliche Schädelaufnahme, eine Gesichtsfelduntersuchung und eine vollständige endokrinologische HVL-Funktionsdiagnostik vorgenommen werden; gegebenenfalls ist zur Präzisierung der Diagnose ein Tomogramm der Sella turcica oder eine Computertomographie des Schädels zur Erfassung von suprasellär-extendierenden Tumoren zu ergänzen (70).

Bei der Wahl der Therapiemethode hat man sich nach der Ursache der Hyperprolactinämie zu richten.

Eine funktionelle bzw. idiopathische Hyperprolactinämie ohne Hinweis auf einen Hypophysentumor stellt eine Indikation für eine rein medikamentöse Therapie mit dem Prolactininhibitor Bromocriptin dar. Eine solche wurde bei 13 Patientinnen aus dieser Arbeit durchgeführt ($13/47 = 27,7\%$) (3, 10, 47, 64, 68), von denen in 12 Fällen Behandlungsergebnisse vorliegen.

Davon konnte in 75 % der Zyklus normalisiert werden, in 66,7 % die Galaktorrhoe. Allerdings wurde keine dieser Frauen schwanger. Nur eine der rein medikamentös Behandelten hatte ein Chiasmasyndrom, welches unter Bromocriptintherapie unverändert fortbestand. Bei dieser Patientin (P.A.) war vor und während der Behandlung die HVL-Funktion normal, und es konnte keine Progredienz des Tumorwachstums beobachtet werden.

Der Prolactinspiegel konnte in den Fällen mit ausschließlich medikamentöser Therapie nur in 63,3 % normalisiert werden, wobei bemerkenswert ist, daß eine Patientin vor BC-Therapie einen PRL-Wert von 11.097 hatte (L.G.), der allein durch BC in den Normbereich gesenkt werden konnte. Einige dieser Patientinnen sind allerdings erst seit **kurzer** Zeit in BC-Behandlung, so daß eine PRL-Senkung unter 600 $\mu\text{E/ml}$ oder das Eintreten einer Schwangerschaft nach längerer Therapie noch zu erwarten ist.

Bei den Patientinnen, die nicht operiert wurden, muß jedoch eine regelmäßige Kontrolle von Sellabefund, Gesichtsfeld, HVL-Funktion und Prolactinspiegel erfolgen (63).

Wenn der PRL-Wert nämlich unter Einnahme von BC ansteigt, liegt möglicherweise eine Gravidität vor. Falls eine solche ausgeschlossen ist, muß der Verdacht auf ein Tumorstadium bzw. nach einer Operation auf ein Tumorstadium erhoben werden.

Patienten, bei denen ein Hypophysentumor nachgewiesen werden konnte, und bei denen hypophysäre Partialausfälle bzw. Hinweise auf eine supraselläre Extension bestehen, müssen operativ behandelt werden (13, 67).

Von unseren Patientinnen wurden 11 nur operiert, davon 8 transssphenoidal, 2 transfrontal (B. K. wurde t.f. operiert und postoperativ bestrahlt wegen eines weit fortgeschrittenen Tumorstadiums mit suprasellärer Extension und Ummauerung der Carotiden. Der postoperative PRL-Spiegel blieb in diesem Fall auf 29.068 μ E/ml erhöht, es resultierte eine totale HVL-Insuffizienz, ein Diabetes insipidus und ein schweres Chiasmasyndrom mit Oculomotoriusparese. Diese Patientin war trotz seit 8 Jahren bestehender sekundärer Amenorrhoe und eines Chiasmasyndroms nicht auf das Vorliegen eines Hypophysentumors untersucht worden), und bei einer Patientin wurde in einem auswärtigen Krankenhaus Iridium implantiert.

Bei 2 von diesen Patientinnen normalisierten sich Zyklus und PRL-Spiegel postoperativ, es trat sogar eine Schwangerschaft ein. Die Galaktorrhoe blieb jedoch in 87,5 % der Fälle bestehen, wobei aber in 62,5 % eine Besserung beobachtet wurde. Ca. ein Drittel hatte nach der Operation eine HVL-Insuffizienz, die präoperativ bei 90 % bestanden hatte.

Etwa die Hälfte der Patientinnen ($23/47 = 48,9 \%$) wurde operativ und medikamentös behandelt, wovon sich wiederum 7 einer oder mehreren Rezidivoperationen unterziehen mußten, da sie schon bei der Erstuntersuchung weit fortgeschrittene Prolactinome mit exzessiv erhöhten PRL-Werten und einer entsprechenden Klinik aufwiesen.

Die Ergebnisse der transfrontalen Operationen sind im Vergleich mit denen der transsphenoidalen (in Klammern) bezüglich der HVL-Funktion und Klinik durchwegs schlechter.

Es persistierte die Amenorrhoe in 100 % (gegenüber 85 % nach t.s.Operation), die Galaktorrhoe in 75 % (38,1 %), das Chiasmasyndrom in 100 % (25 %) bei einer Verschlechterungsrate von 57,1 %.

Bei den t.f.operierten Patientinnen blieb der PRL-Spiegel in 100 % postoperativ erhöht (davon bei 1/3 weiterhin über 10.000) (bei den t.s.Operierten in 72,7 %).

Darüber hinaus waren der ACTH-Test in 50 % (15,8 %), die Gonadotropine in 66,7 % (50 %) und die Glukosetoleranz in 75 % (23,5 %) pathologisch. hGH war in 25 % (52,6 %) und Cortisol im IHT in 33,3 % (7,1 %) erniedrigt.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird eine Operation auf transfrontalem Wege nur dann durchgeführt, wenn eine supraselläre Extension des Tumors dies erfordert (im Computertomogramm feststellbar). 6 der 7 Patientinnen mit Rezidivoperation(en) wurden mindestens einmal t.f.operiert. (Die Diagnosestellung liegt jedoch bei diesen Patientinnen etwa 7 bis 8 Jahre zurück; damals wurde noch häufig der t.f.Operationsweg beschritten, und die Operationstechnik hatte bei weitem noch nicht die Qualität der heutigen erreicht.)

Die Ergebnisse der Rezidivbehandlung waren generell wenig befriedigend: In allen Fällen resultierte eine HVL-Insuffizienz (in 6 von 7 Fällen eine totale HVL-Insuffizienz), bei 3 Patientinnen zusätzlich eine HHL-Insuffizienz; 5 Patientinnen mußten bestrahlt werden.

Der Vergleich der Erfolge von operativer und medikamentöser Therapie (Bromocriptin allein oder in Verbindung mit einer Operation) spricht eindeutig für die kombinierte Behandlungsmethode.

Unter der Einnahme von Bromocriptin konnte in 56,3 % - gegenüber 10,3 % nach rein operativer Therapie - die Amenorrhoe normalisiert werden; die Galaktorrhoe sistierte in 54,2 % gegenüber 16 %.

Eine Gravidität trat nach BC etwa doppelt so häufig wie nach Operation auf (22,7 zu 11,1 %).

Eine weitere Besserung des Chiasmasyndroms konnte durch postoperative BC-Therapie nicht erzielt werden.

Sehr befriedigende Erfolge brachte die BC-Behandlung bei der Senkung des PRL-Spiegels: In 73,1 % trat eine Normalisierung von PRL ein, postoperativ nur in 24 %. Bei den meisten Patientinnen mit PRL-Werten unter 5000 μ E/ml nach Therapie konnte eine höhere Besserungsrate der klinischen und endokrinologischen Befunde beobachtet werden.

Der ACTH-Test war nach BC in 90,9 % normal, nach Operation nur in 78,3 %. Eine sekundäre NNR-Insuffizienz (erniedrigtes Cortisol im IHT) hatten postoperativ 11,8 %, nach BC 6,3 %.

Pathologische Gonadotropinwerte wurden häufiger postoperativ (52,4 %) als nach BC (36,8 %) gefunden, erniedrigtes hGH in 47,8 % gegenüber 30 %.

Die peripheren Schilddrüsenhormone waren in 18,5 % nach operativer Behandlung erniedrigt, in 10,7 % nach medikamentöser. (Es wurde jedoch bei vielen Patientinnen eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen durchgeführt, sodaß deshalb aus diesen Werten nicht auf die wahre Anzahl der Fälle mit einer sekundären Hypothyreose geschlossen werden kann.)

Eine pathologische Glukosetoleranz konnte durch BC (trotz der befriedigenderen PRL-Senkung) nicht häufiger normalisiert werden, was auch für die Hyperinsulinämie gilt.

Der Prolactininhibitor Bromocriptin wurde meist in einer Dosierung von 2 bis 3 mal 2,5 mg pro Tag verordnet. In schweren Fällen wurde die Dosis bis 40 mg gesteigert. (Bei einer Patientin mit Akromegalie und exzessiver Hyperprolactinämie, (B.I.), konnte durch Dosen von 40 mg sogar eine Senkung eines Prolactinwertes von 13.570 in den Normbereich erzielt werden.)

Der hPRL-Abfall erfolgte meist schon nach dem ersten Behandlungsmonat. Mit 5 mg Bromocriptin pro Tag ließen sich PRL-Spiegel bis 5000 μ E/ml in den meisten Fällen normalisieren.

Bei 5 Patientinnen kam es unter der Einnahme von BC zu einer Gravidität. Dabei wurden 2 während der BC-Therapie schwanger (M.E.: wurde während der Gravidität t.s.operiert, ohne daß diese Tatsache bekannt war.

P.B.: wurde ein halbes Jahr nach der Entbindung t.s.operiert, da PRL weiterhin bis 11.919 erhöht blieb = Fall 2); 3 dieser Frauen wurden t.s.operiert, im Anschluß daran medikamentös behandelt und daraufhin gravide. Die Geburten waren komplikationslos, die Kinder gesund.

Wenn bei hyperprolactinämischen Patientinnen eine Schwangerschaft eingetreten ist, müssen währenddessen und in der Folgezeit regelmäßige endokrinologische und ophthalmologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, da eine Oestrogen-induzierte Wachstumsbeschleunigung des laktotrophen Tumors während der Gravidität erfolgen kann (68).

Bei besonders starkem PRL-Anstieg muß gegebenenfalls sogar eine seitliche Aufnahme des Schädels und, je nach Befund, eine t.s.Adenomresektion vorgenommen werden (70).

Als weitere Wirkung von BC wird ein antiproliferativer Effekt auf die laktotrophe Zelle vermutet: In vitro bereits nachgewiesen; in vivo: Beim Absetzen des Medikaments zeigt es sich, daß die PRL-Spiegel meist nicht mehr auf den Wert vor Therapie oder darüber hinaus ansteigen (siehe Abb. 5).

Im Falle eines Rezidivtumors wird dagegen meist ein erneutes Ansteigen auf hohe PRL-Werte beobachtet.

Bei großen Prolactinomen mit entsprechend exzessiv erhöhten PRL-Spiegeln bleibt hPRL häufig noch postoperativ stark erhöht, was auf in situ verbliebene Tumoreste schließen läßt. Diese stellen eine Indikation

für eine Bestrahlung dar. Allerdings konnten dadurch weder klinische noch endokrinologische Befunde befriedigend gebessert werden. Es muß jedoch erwähnt werden, daß die Beobachtungszeit der Patientinnen nach Bestrahlung meist nur wenige Monate betrug, und daß Erfolge - wie z.B. bei der Radiojodtherapie - wahrscheinlich erst nach einem längeren Zeitraum zu erwarten sind.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Krankengeschichten von 50 Patientinnen mit einer Hyperprolactinämie wurden revidiert. Die klinischen und endokrinologischen Befunde wurden vor und nach Therapie zur Beurteilung des Behandlungserfolges statistisch ausgewertet.

Klinische Befunde

Durchschnittsalter	31,5 Jahre	
Amenorrhoe	94	%
Prim. Amenorrhoe	10,6	%
Sek. Amenorrhoe	89,4	%
Anovul. Zyklen	4	%
Normale Menses	2	%
Menopause	10,6	%
Dauer der Amenorrhoe bei Diagnosestellung	8,3 Jahre	
Galaktorrhoe	76	%
Dauer der Galaktorrhoe	4,8 Jahre	
Kinderwunsch	62,2	%
Pathol. Sellabefund	88	%
Chiasmasyndrom	30	%

Endokrinologische Befunde

hPRL-Basalspiegel erhöht	100	%
Gonadotropine erniedrigt	41	%
PBJ, T ₄ , T ₃ erniedrigt	6,8	%
TRH-Test pathologisch	22,5	%
Stimulation von PRL nach TRH negativ	79,5	%
ACTH-Test pathologisch	2,4	%
Sek.NNR-Insuffizienz (IHT)	20	%

Glukosetoleranz pathologisch	46 %
Hyperinsulinämie	36,8 %
Hypoinsulinämie	10,6 %
hGH-Mangel	48,8 %
hGH erhöht	4,9 %

Die Therapie hat sich nach der Höhe des hPRL-Spiegels, dem Sellabefund, der Gesichtsfelduntersuchung und der Hypophysenvorderlappenfunktion zu richten.

Wenn der PRL-Spiegel unter 5000 μ E/ml liegt, und keine Zeichen eines Hypophysentumors nachweisbar sind, kann man die Behandlung auf eine rein medikamentöse beschränken, wodurch in 63,3 % eine Senkung des PRL-Wertes in den Normbereich erzielt werden konnte.

Bei Feststellung eines Hypophysentumors ist eine operative Therapie indiziert. Als günstigste Therapie hat sich die selektive transsphenoidale Adenomresektion in Verbindung mit einer postoperativen Bromocriptin-Behandlung erwiesen. Zur Steigerung der Radikalität kann eine Cryotherapie der Operation angeschlossen werden, wonach jedoch die Erhaltung der hypophysären Partialfunktionen nicht mehr sicher gewährleistet ist.

Die kombinierte operative und medikamentöse Behandlung bietet auch die besten Voraussetzungen für eine Schwangerschaft.

In letzter Zeit ist die Operationstechnik auf transsphenoidalem Wege jedoch dahingehend verfeinert worden, daß schon allein durch eine Operation eine Normalisierung des Prolactinspiegels erreicht werden kann, und damit die Möglichkeit einer Gravidität geschaffen wird.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ARGONZ, J., del CASTILLO, E.B.: A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropin
J.Clin.Endocr. 13, 79 (1953)
2. AVRUSKIN, T.W., SAU, K., S. TANG, JUAN, C.: Childhood acromegaly: Successful therapy with conventional radiation and effects of chlorpromazine on growth hormone and prolactin secretion.
J.Clin.Endocr. 37, 380 (1973)
3. BESSER, G.M., THORNER, M.O., WASS, J.A.H.: Hyperprolactinemiahypogonadism syndrome - medical treatment.
In: Endocrinology, Ed.V.H.T.James, Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica, 1977
4. BEST, J., CATT, K.J., BURGER, H.G.: Non-specificity of arginine as a test for growth hormone secretion.
Lancet 1968/II, 124
5. BETHKE, H., K. IRMSCHER, H.G.SOLBACH, W.WINKELMANN, H. ZIMMERMANN, J.M.BAYER: Der Insulinhypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems
Acta endocr. (Kbh), 54, 681 (1967)
6. BOHNET, H.G., FRIESEN, H.G.: Control of prolactin secretion in man.
In: Hypothalamus and endocrine functions. Eds. F. Labrie, J. Meites, G. Pelletier, New York: Plenum Press 1976
- 6a. BRUN del RE, R., del POZO, E., de GRANDI, P., FRIESEN, H., HINDELMANN, M., WYSS, H.: Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by a Br-ergocryptine (CB-154).
Obstetrics and Gynecology 41, 884 (1973)
7. CHIODINI, P.G., A. LIUZZI, L. BOTALLA, G.CREMASCOLI, F. SILVESTRINI: Inhibitory effect of dopaminergic stimulation on GH release in acromegaly
J.Clin.Endocr. 38, 200 (1974)
8. COTES, P.M.: Research standard A for human prolactin
In: Human prolactin. Eds. J.L.Pasteels, C.Robyn, Amsterdam: Excerpta Medica 1973

9. DE LA FUENTE, E., A. SOUVATZOGU, K. v. WERDER:
Einfluß von L-Dopa, Phentolamin, Aminophyllin
und Propanolol auf die Wachstumshormonsekre-
tion bei Patienten mit normaler HVL-Funktion
und Akromegalen.
Dtsch.Ges.Inn.Med. 80 (1974)
10. del POZO, E., BRUN del RE, R., VARGA, L., FRIESEN, H.:
Inhibition of prolactin secretion in man by
CB-154 (2-Br-alpha-ergocryptine).
J.Clin.Endocr. 35, 768 (1972)
11. del POZO, E., VARGA, L., WYSS, H., TOLIS, G., FRIESEN, H.
WENNER, R., VETTER, L., UETTWILER, A.: Clinical
and hormonal response to bromocriptin (CB-154)
in the galactorrhea syndromes.
J.Clin.Endocr. 39, 18 (1974)
12. DIMOND, R.C., BRAMMER, R., L. ATKINSON jr., W.J. HOWARD,
J.M. EARLL: Chlorpromazine treatment and growth
hormone secretory responses in acromegaly.
J.Clin.Endocrin. 36, 1189 (1973)
13. FAHLBUSCH, R., RJOSK, H.K., von WERDER, K.: Operative
treatment of prolactin producing adenomas.
In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R.
Fahlbusch, K.v.Werder, Stuttgart: Thieme Verlag
1977, im Druck
14. FAHLBUSCH, R., K.v.WERDER: Endocrine tests for
evaluation of diagnosis and surgical treatment
of pituitary adenomas with endocrine activity
Vth Internat. Congress of Neurological Surgery,
Tokyo, Japan, 1973, Excerpta Medica, Amsterdam,
1973, Abstr. 59
15. FORBES, A.P., HENNEMANN, P.H., GRISWOLD, G.C., ALBRIGHT,
F.: Syndrom characterized by galactorrhea, amen-
orrhea and low urinary FSH: Comparison with acro-
megaly and normal lactation.
J.Clin.Endocrin. 14, 3 (1964)
16. FORSYTH, I.A., EDWARDS, C.R.W.: Human prolactin: Its
isolation, assay and clinical applications.
Clin.Endocr. 1, 293 (1972)
17. FOURNIER, P.J., DESJARDINS, P.D., FRIESEN, H.G.:
Current understanding of human prolactin physio-
logy and its diagnostic and therapeutic appli-
cations.
Amer.J.Obstet.Gynec. 118 337 (1974)

18. FRANKS, S. NABARRO, J.D.N., JACOBS, H.S.: Prevalence and presentation of hyperprolactinaemia in patients with "functionless" pituitary tumors. *Lancet* I, 778 (1977)
19. FRANTZ, A.G.: Prolactin secretion in humans. In: *Frontiers in Neuroendocrinology*. Eds.: W.F. Ganong, L. Martini, London, Toronto: Oxford Univ. Press 1973
20. FRIESEN, H.G., TOLIS, G.: The use of bromocriptine in the galactorrhea-amenorrhea syndromes: The Canadian Cooperative study. *Clin. Endocr.* 6, Suppl. 91 (1977)
21. GUILLEMIN, R., BURGUS, R.: The hormones of the hypothalamus. *Sci.Amer.* 227, 24 (1972)
22. HARDY, J., F. ROBERT, M. SOMMA, J.L. VEZINA: Acromégalie - gigantisme. Traitement chirurgical par exérèse transphénoïdale de l'adenome hypophysaire *Neurochirurgie* 19, Suppl. 2 (1973)
23. HAYASHIDA, T.: Immunology of prolactin. In: *Methods in investigative and diagnostic endocrinology*. Eds. S.A.Berson, R.S.Yalow. Amsterdam, London: North Holland Publishing Comp. 1973
24. HORROBIN, D.F.: Prolactin 1976. Montreal, Kanada: Eden Press, 1976
25. HWANG, P. GUYDA, H. FRIESEN, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc.Nat.Acad.Sci.USA* 68, 1902 (1971)
26. HWANG, P., ROBERTSON, M. GUYDA, H., FRIESEN, H.: The purification of human prolactin from frozen pituitary glands. *J.Clin.Endocr.* 36, 1110 (1973)
27. KAUFMANN, B., O.H.PEARSON, C.N. SHEALY, E.S.CHERNAK, N. SAMAN, J.P. STORAASLI: Transnasal-transsphenoidal yttrium-90 pituitary implantation in the treatment of acromegaly. *Radiology* 86, 915 (1966)

28. KLEINBERG, D.L., FRANTZ, A.G.: Human prolactin: Measurement in plasma by in vitro bioassay. J.Clin.Invest. 50, 1557 (1971)
29. KLEINBERG, D.L., NOEL, G.L., FRANTZ, A.G.: Galactorrhea: A study of 235* including 48 with pituitary tumors. New Engl.J.Med. 296, 589 (1977)
30. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971
31. LANDGRAF, R., LANDGRAF -LEURS, M., M.C., WEISSMANN, A., HÖRL, R., von WERDER, K., SCRIBA, P.C.,: Prolactin: A diabetogenic hormone. Diabetologia 13, 99 (1977)
32. LAWRENCE, A.M., L. KIRSTEINS: Progestins in the medical management of active acromegaly J.Clin.Endocr. 30, 646 (1970)
33. LEVIN, S.R., F.D.HOFELDT, V.SCHNEIDER, N. BECKER, J. H. KARAM, R.J. SEYMOUR, J.E.ADAMS, P.H.FORSHAM: Cryohypophysectomy for acromegaly: Factors associated with altered endocrine function and carbohydrate metabolism Am.J.Med. 57, 526 (1974)
34. LEWIS, U.J., R.N.P. SINGH: Recovery of prolactin from human pituitary glands In: Human prolactin. Eds. J.L.Pasteels, C.Robyn Excerpta medica, Amsterdam 1973
35. LEWIS, U.J., SINGH, R.N.P., SEAVEY, B.K.: Human prolactin: Isolation and some properties. Biochem.Biophys.Res.Comm. 44, 1169 (1971)
36. LI, C.H.,: Prolactin: Purification and biochemical characterization. In: Methods in investigative and diagnostic endocrinology. Band 2A. Ads.: S.A.Berson, R.S. Yalow, Amsterdam, London: North-Holland Publ. Comp. 1973
37. MARGUTH, F.: Chirurgie der Hypophysentumoren 15. Symposium Dtsch.Ges. Endokrinologie Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969

*) cases

38. MEITES, J.: Hypothalamic control of prolactin secretion.
In: Lactogenic hormones. Eds. G.E.W. Wolstenholme, J. Knight, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1972
39. MERIMEE, T.J., D.A. LILICRAP, D. RABINOWITZ: Effect of arginine on serum levels of human growth hormone.
Lancet II/1965, 668
40. NIALL, H.D., HOGAN, M.L., TREGGAR, G.W., SEGRE, G.C., HWANG, P. FRIESEN, H.: The chemistry of growth hormone and the lactogenic hormones.
Rec. Prog.Horm.Res. 29, 387 (1973)
41. NOEL, G.L., SUH, H.K., STONE, J.G., FRANTZ, A.G.: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress.
J.Clin.Endocrin. 35, 840 (1972)
42. PICKARDT, C.R., W. GEIGER, R. FAHLBUSCH, P.C. SCRIBA: Stimulation der TSH-Sekretion durch TRF-Belastung bei hypothalamischen und hypophysären Krankheitsbildern
Klin. Wschr. 50, 42 (1972)
43. RABINOWITZ, D., T.J. MERIMEE, J.A. BURGESS, L. RIGGS: Growth hormone and insulin release after arginine: Indifference to hyperglycemia and epinephrine.
J.Clin.Endocr. 26, 1170 (1966)
44. RAY, B.S., M. HORWITH, C. MANTALEN: Surgical hypophysectomy as a treatment for acromegaly.
In: Clinical Endocrinology. Eds.: E.B. Astwood, C.E. Cassidy. Grune and Stratton, New York 1968
45. REICHLIN, S.: Neuroendocrinology.
In: Textbook of Endocrinology. Eds.: R.H. Williams, 5th Edition. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Comp. 1974
46. RJOSK, H.K.: Zur klinischen Bedeutung von Prolaktin. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 36, 62 (1976)
47. RJOSK, H.K., von WERDER, K., FAHLBUSCH, R.: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 36, 575 (1976)

48. ROTH, J.S., P. GORDON, K. BRACE: Efficacy of conventional pituitary irradiation in acromegaly. *New Engl.J.Med.* 282, 1385 (1970)
49. SCHALLY, A.V., A. ARIMURA, A.J. KASTIN, H.MATSOU, Y. BARA, T.W. REDDING, R.M.G. NAIR, L. DEBELJUK: Gonadotropin-releasing hormone: One polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones *Science* 173, 1036 (1971)
50. SCRIBA, P.C., von WERDER, K.: Hypothalamus und Hypophyse
In: *Klinische Pathophysiologie*, W. Siegenthaler, Stuttgart: Thieme-Verlag 1976
51. SHIU, R.P.C., KELLY, P.A., FRIESEN, H.G.: Radioreceptor assay for prolactin and other lactogenic hormones. *Science* 180, 968 (1973)
52. SINHA, Y.N., SELBY, F.W., LEWIS, U.J., VANDERLAAN, W.P.: A homologous radioimmunoassay for human prolactin. *J.Clin.Endocrin.* 36, 509 (1973)
- 52.a) SOWERS, J.R., McCALLUM, R.W., HERSHMAN, J.M., CARLSON, H.E., STURDEVANT, R.A.L., MEYER, N.: Comparison of metoclopramide with other dynamic tests of prolactin secretion. *J.Clin.Endocr.* 43, 679 (1976)
53. SPITZ, I., G. GONEN, D. RABINOWITZ: Growth hormone release in man revisited: Spontaneous vs stimulus-initiated tides.
In: *Growth and growth hormone*. Eds.: A.Pecile, E.E.Müller, *Excerpta medica*, Amsterdam 1972
54. TASHJIAN, A.H., BAROWSKY, N.J., JENSEN, D.K.,: Thyrotropin releasing hormone: Direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 43, 516 (1971)
55. THORNER, M.O., A. CHAIT, M. AITKEN, G. BENKER, S.R. BLOOM, C.H. MORTIMER, P. SANDERS, A.STUART, MASON, G.M. BESSER: Bromocriptine treatment of acromegaly *British medical Journal* 1, 299-303 (1975)

56. THORNER, M.O., McNEILLY, A.S., HAGAN, C., BESSER, G.M.:
Longterm treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine
British Medical J. 2, 419 (1974)
57. TOLIS, G.: Galactorrhea-amenorrhea and hyperprolactinaemia: Pathophysiological aspects and diagnostic tests.
Clin.Endocr. 6, Suppl. 81 (1977)
58. TURKINGTON, R.W.: Measurement of prolactin activity in human serum by the induction of specific milk proteins in mammary gland in vitro
J.Clin.Endocr. 33, 210 (1971)
59. TURKINGTON, R.W., McIndoe, J.H.: Hyperprolactinaemia in sarcoidosis
Ann.Int.Med. 76, 545 (1972)
60. TURKINGTON, R.W., UNDERWOOD, L.E., VAN WYK, J.J.:
Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man
New Engl.J.Med. 285, 707 (1971)
61. VEZINA, J.L., SUTTON, T.J.: Prolactin secreting pituitary microadenomas.
Americ.J. of Roent.Radiother. 120, 46 (1974)
62. WEINER, R.I.: Role of brain catecholamines in the control of LH and prolactin secretion.
In: Hypothalamic Hormones. Eds.: M.Motta, P.G. Crosignani, L. Martini. London, New York, San Francisco: Academic Press 1975
63. von WERDER, K.: Wachstumshormon und Prolaktinsekretion des Menschen.
München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1975
64. v.WERDER, K.: Prolaktin. Neue klinische Bedeutung eines phylogenetisch alten Hormons.
Fortschritte der Medizin , (9)4 189 (1976)
65. von WERDER, K.: Menschliches Prolactin (Klinische und diagnostische Bedeutung)
Sandorama 1, 15 (1977)

66. von WERDER, K., CLEMM, C. KERNER, W., SCRIBA, P.C.:
A hPRL-RIA using antibodies against the "little"
component of serum-hPRL
Endocrinology 96, Suppl. 358 (1975)
67. von WERDER, K. FAHLBUSCH, R., LANDGRAF, R., PICKARDT,
C.R., RJOSK, H.K., SCRIBA, P.C.: Operative und
medikamentöse Behandlung von Prolaktin produ-
zierenden Hypophysentumoren
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82, 1904 (1976)
68. von WERDER, K., FAHLBUSCH, R., LANDGRAF, R., PICKARDT,
C.R., RJOSK, H.K., SCRIBA, P.C.: Medical therapy
of hyperprolactinemia associated with pituitary
tumors.
In: Treatment of pituitary adenomas. Eds.: R.
Fahlbusch, K.von Werder, Stuttgart: Thieme Ver-
lag 1977, im Druck
69. von WERDER, K., P. BOTTERMANN, P. HARTMANN, K.SCHWARZ:
Die Bedeutung der oralen Glucosebelastung bei
der Diagnose der Akromegalie
Med.Klinik 67, 1398 (1972)
70. von WERDER, K., R. FAHLBUSCH, H.K. RJOSK: Hyperpro-
lactinämie (Pathophysiologie, klinische Bedeutung-
Therapie)
Internist 10 (1977)

LEBENS LAUF

Am 21. 5. 1951 wurde ich als zweites Kind des Internisten Dr. Günther Brendel und seiner Ehefrau Traudel, geb. Graser, in München geboren.

Ab September 1957 besuchte ich für 4 Jahre die Volksschule in Tutzing und trat im September 1961 in das Neusprachliche Gymnasium Tutzing ein. Dort legte ich am 20. 6. 1970 mit Erfolg die Reifeprüfung ab.

Am 15. 10. 1970 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin.

Im Sommersemester 1971 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab und im Wintersemester 1972/73 die Ärztliche Vorprüfung.

Das Staatsexamen absovierte ich am 14. 6. 1976 an der gleichen Universität.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Med. Klinik-Innenstadt in München (September bis Dezember 1976), auf der Chir. Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Bad Reichenhall (Februar bis Mai 1977) und an der Medizinischen Klinik München-Großhadern (Juli bis November 1977).

